

# Ritmos Biológicos



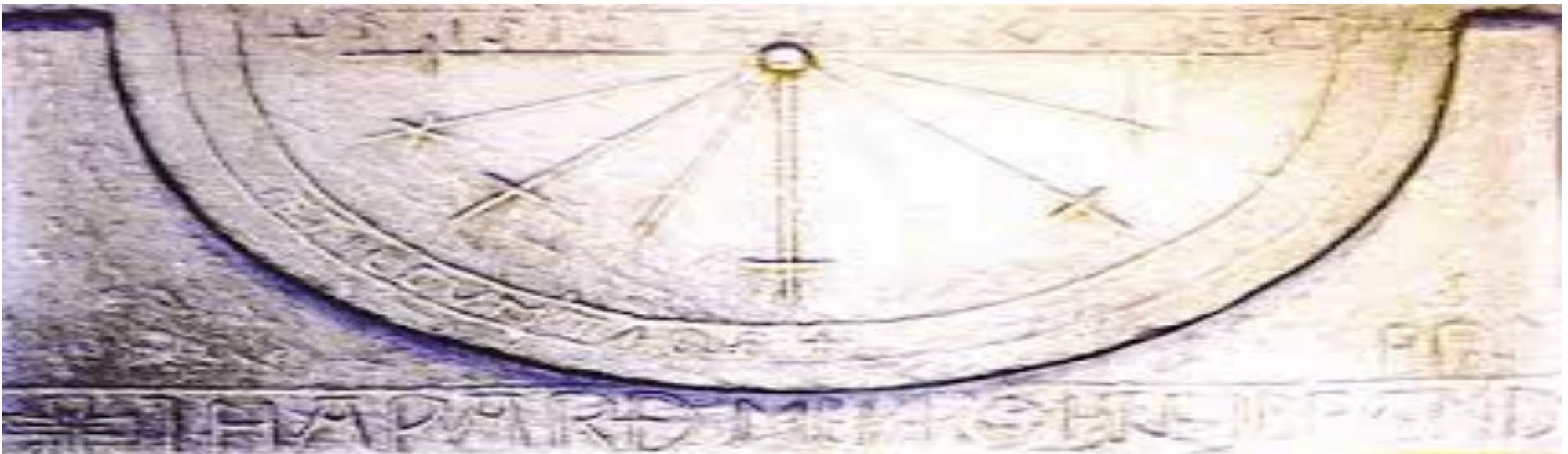
Profa. Dra. Eliane Comoli  
FMRP-USP

**ROTEIRO DE AULA TEÓRICA:**  
**Rítmos Biológicos: Sistema Circadiano e Glândula Pineal**

- 1) Ritmos Biológicos: circadiano, ultradiano e infradiano;
- 2) Carater endógeno da ritmicidade: sistemas especializados geradores de ciclos;
- 3) Sistema Circadiano: Relógios Biológicos central e periféricos;
- 4) Sistemas e mecanismos de temporização;
- 5) O ftopigmento Melanopsina da retina; fibras retino-hipotalâmicas e efeito da luz sobre o Núcleo Supraquiasmático;
- 6) Mecanismo molecular do relógio biológico: genes circadianos e clock controlled genes; alças de retroalimentação e periodicidade do relógio circadiano central;
- 7) Glândula Pineal e síntese de Melatonina  
Mecanismo de controle da Glândula Pineal  
Efeito da luz e ritmicidade da Glândula Pineal  
Ativação da Glândula Pineal  
Algumas ações da Melatonina

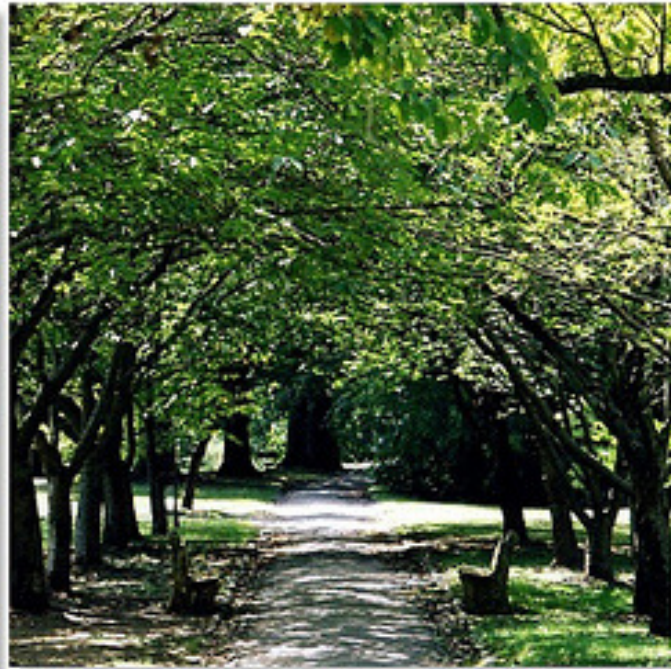
# Cronobiologia

A cronobiologia refere-se ao estudo das características temporais da matéria viva, em todos os níveis de organização. Inclui o estudo dos ritmos biológicos, como as oscilações periódicas em variáveis biológicas, em processos biológicos.



*Relógio Solar construído por volta de 1060, retirado da região de York, na Inglaterra*





*Prof. Menna Barreto - EACH-USP-Leste*

<https://www.youtube.com/watch?v=QAM5Hh5JT6g>

# Ritmos Biológicos



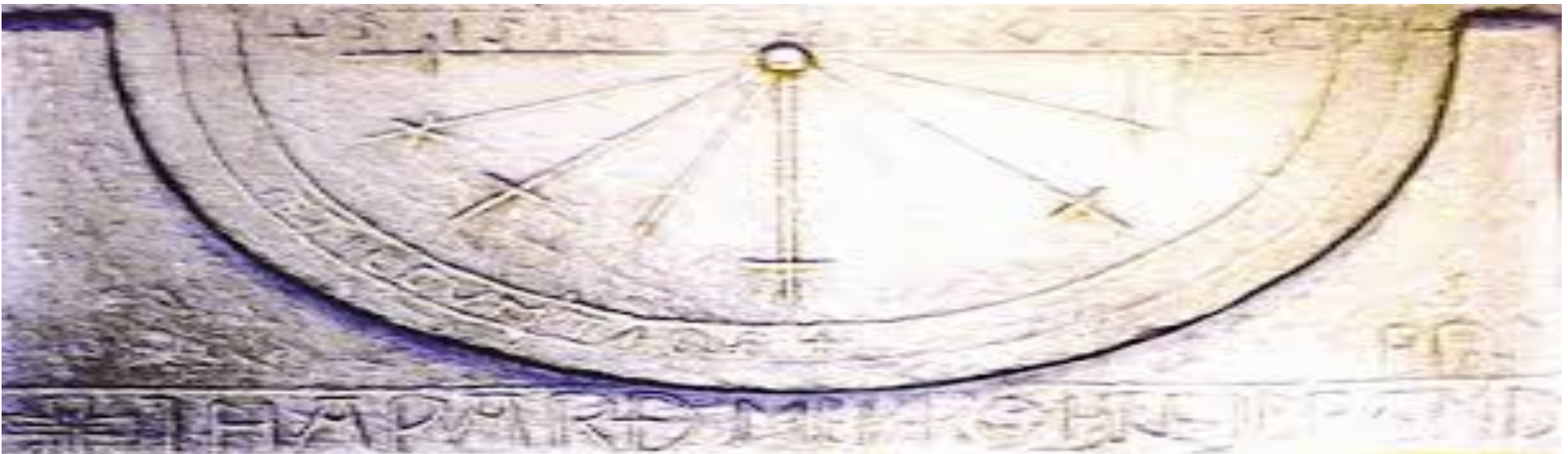
Ritmos biológicos são atividades biológicas e funções que se repetem periodicamente (em ciclo), em geral sincronizadas com os ciclos da natureza.



*Circanuais, circadianos, circamarés, circalunares, etc...*

## Ritmos Biológicos (1959):

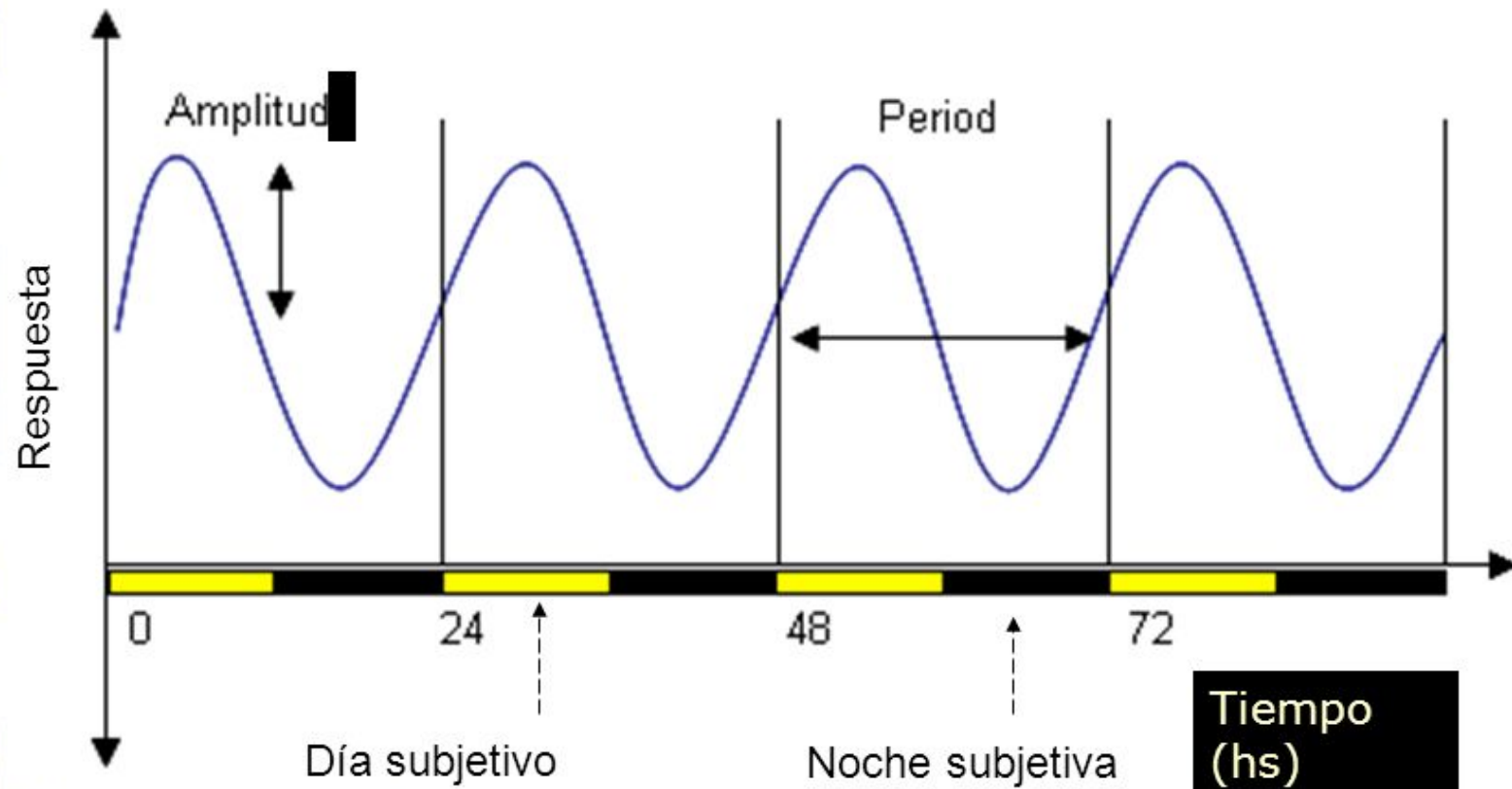
1. Circadianos (duração de um dia);  
ex: ciclo sono-vigília.
2. Ultradianos (repetem várias vezes no dia);  
ex: secreções hormonais.
3. Infradianos (demoram mais que o tempo de um dia para se repetirem); ex: hibernação



*Relógio Solar construído por volta de 1060, retirado da região de York, na Inglaterra*

# Ritmos circadianos (*circa diem*)

Alternancia de fases de actividad alta y baja con una periodicidad de alrededor de 24 horas



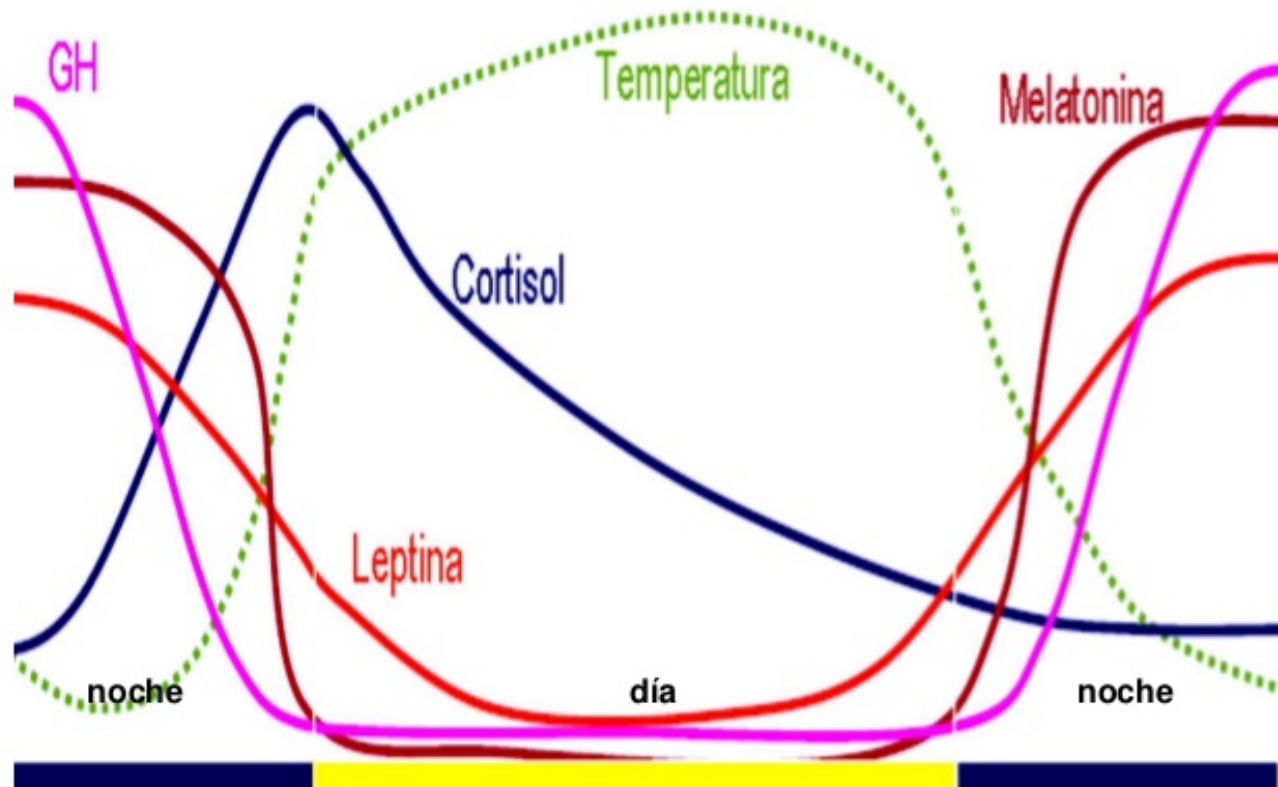


# Circadian Rhythm (Body-Temperature Cycle)



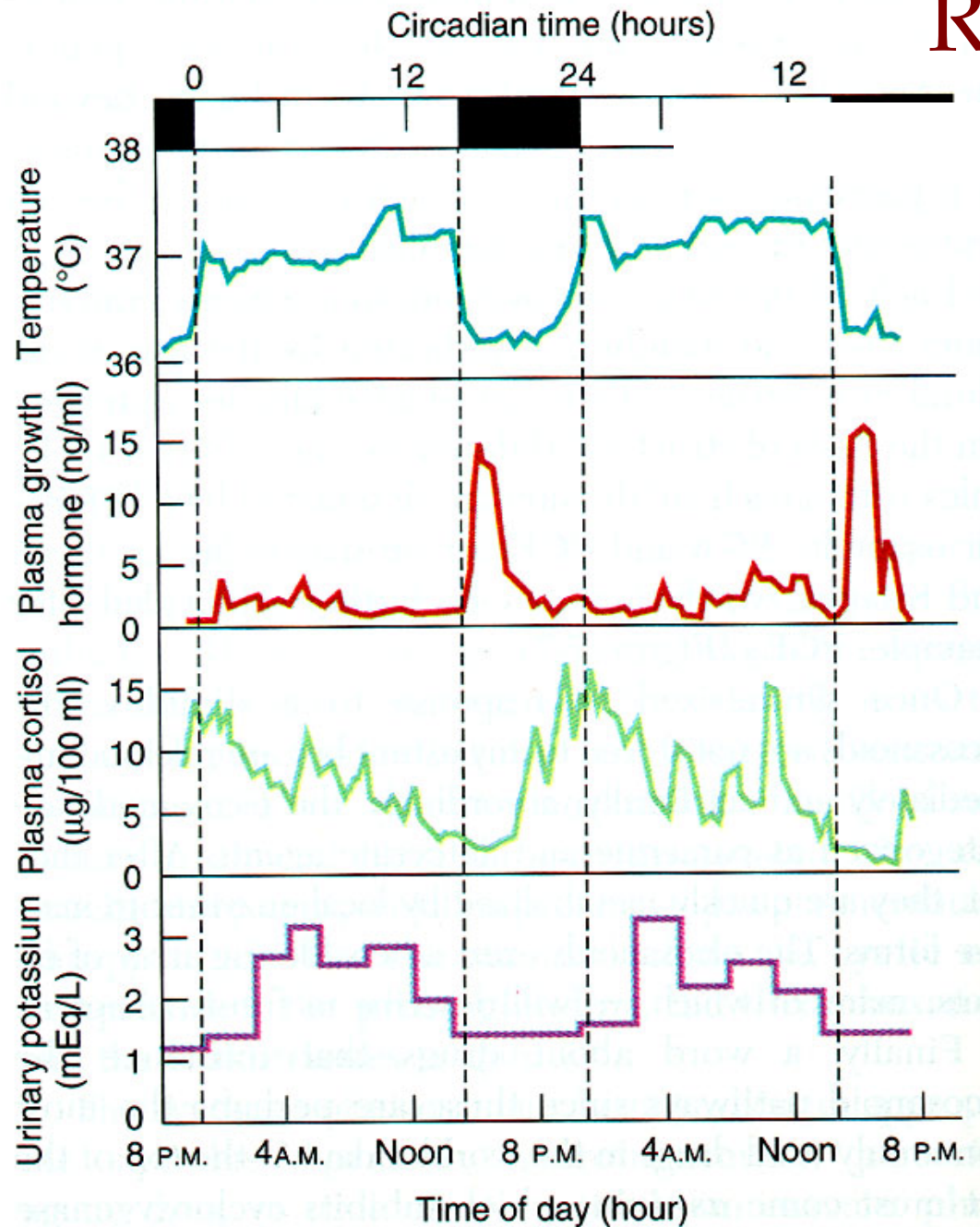
# Ritmos Circadianos

Variación em Índice Fisiológico



# Ritmos Circadianos

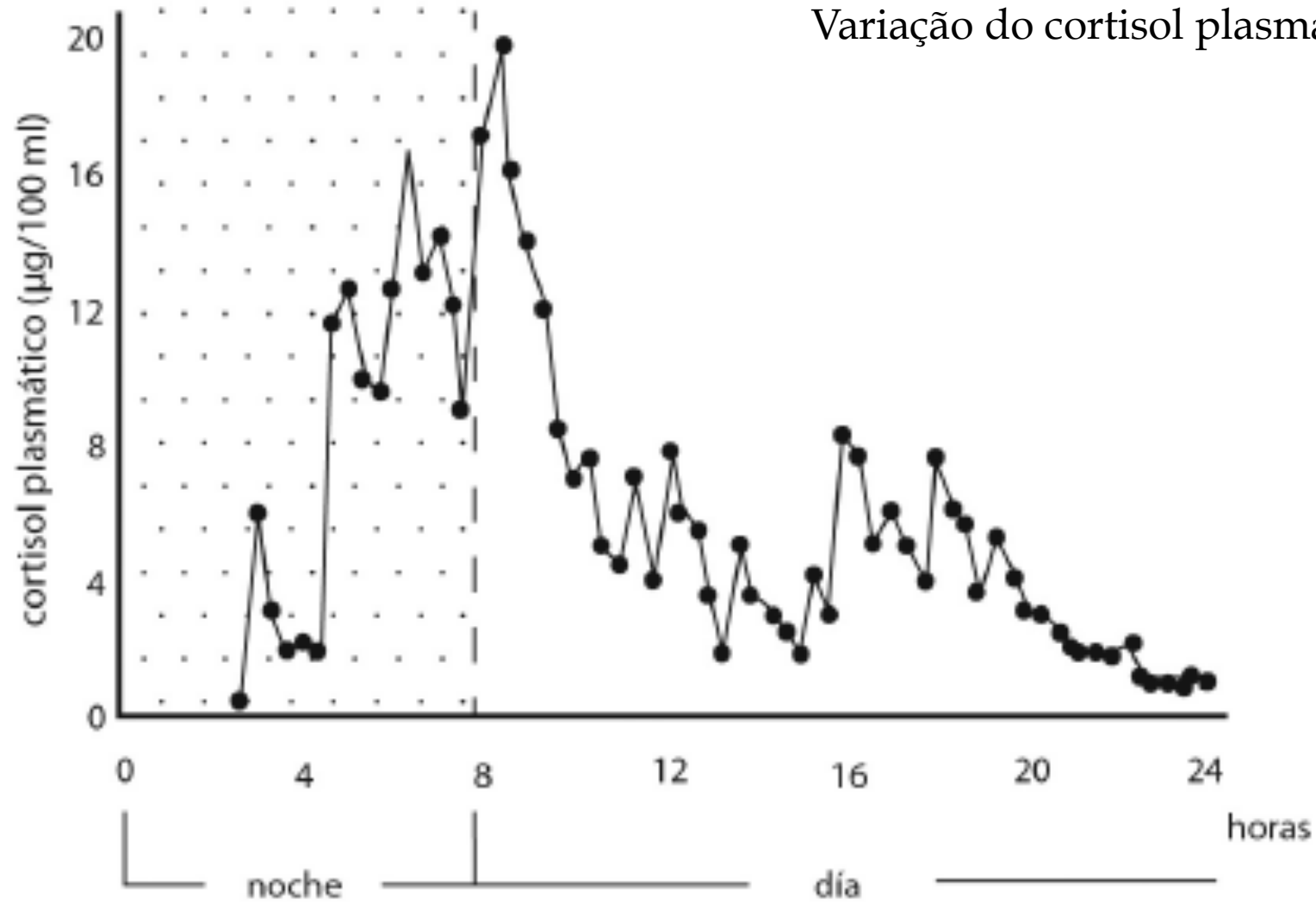
Varição em Índice Fisiológico





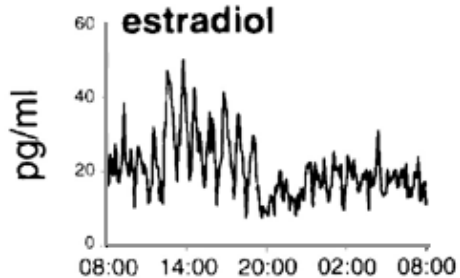
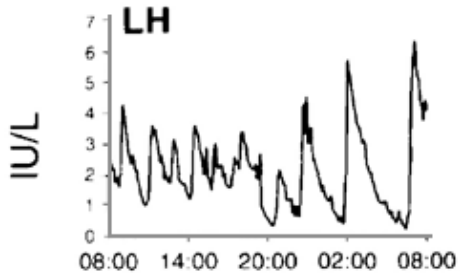
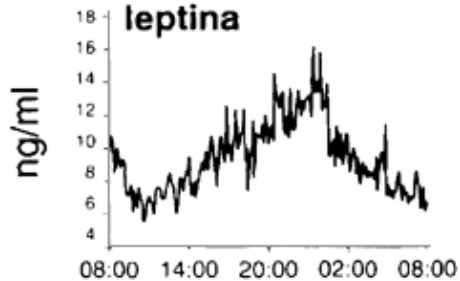
# Ritmos Circadianos

Variación do cortisol plasmático



# Ritmos Ultradianos

Variação em Índice Fisiológico



tempo (h)

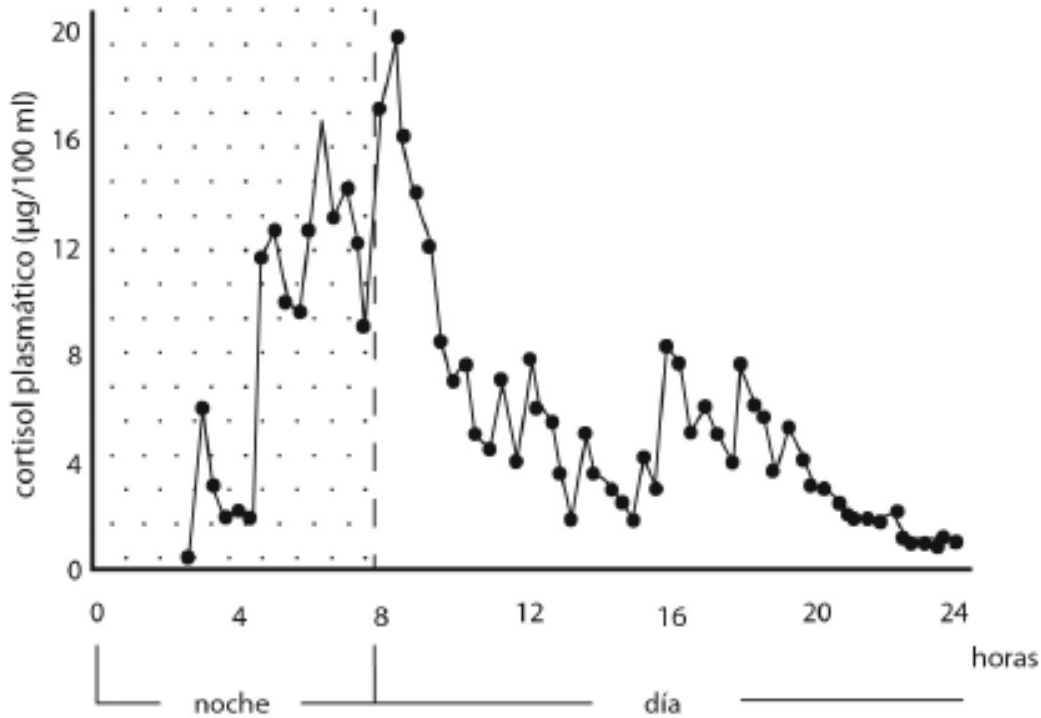
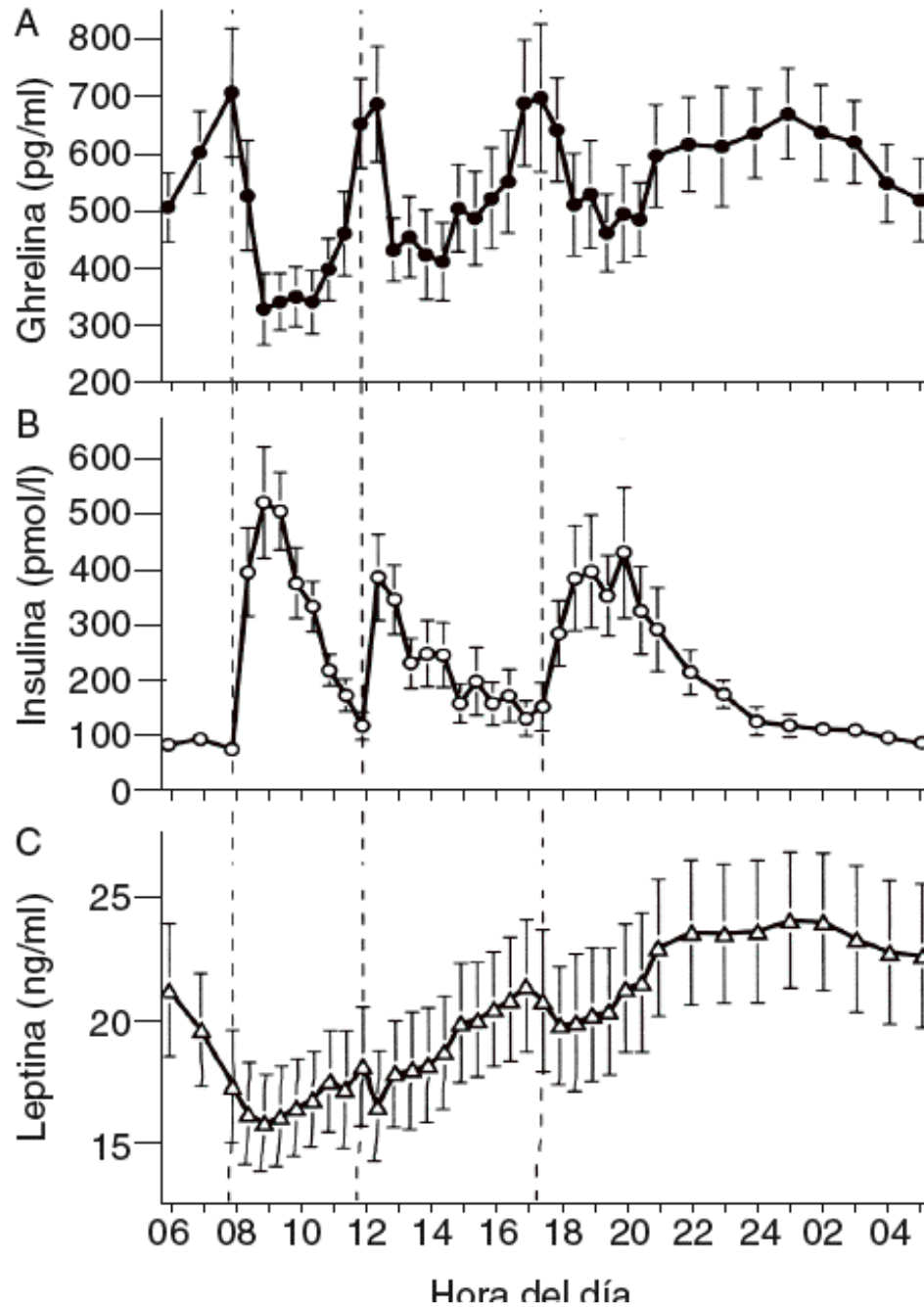


Figura 2 - Detalhe dos níveis plasmáticos da leptina, do LH e do estradiol em uma das mulheres. O padrão pulsátil do LH e as concentrações do estradiol mudam após o pico noturno das concentrações plasmáticas da leptina.

# Ritmos Ultradianos

Variación en Índice Fisiológico





# Ritmos Ultradianos

Variação em Atividade Cerebral

## AS FASES DO SONO

### Estágio 1

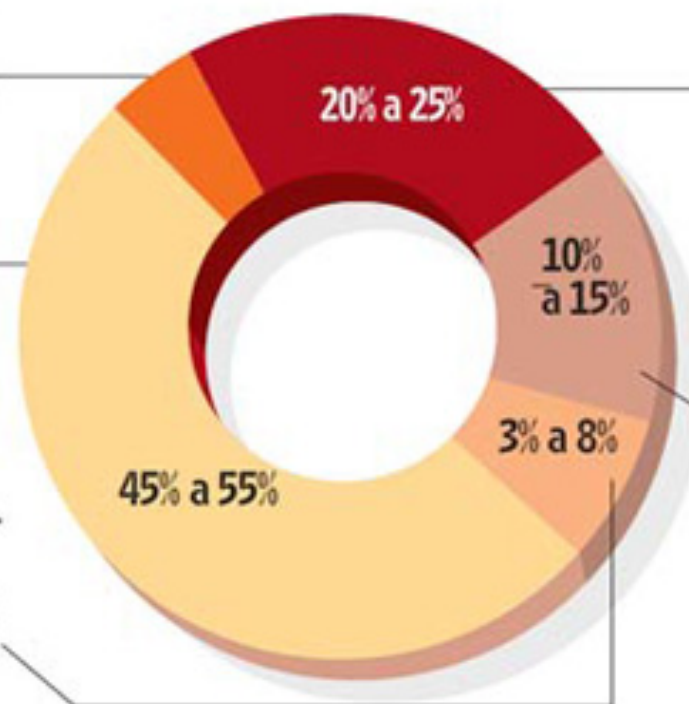
Mais superficial, divisa entre o sono e a vigília  
2% a 5%

### Estágio 2

Sono de profundidade intermediária

### Estágio 3

Sono profundo, de ondas lentas. É relacionado a funções metabólicas, como a produção do hormônio de crescimento



### Sono REM

Caracterizado pelo movimento rápido dos olhos e pela ocorrência dos sonhos. É relacionado a atividades mentais, como aprendizado e memória. É quando é liberada a testosterona

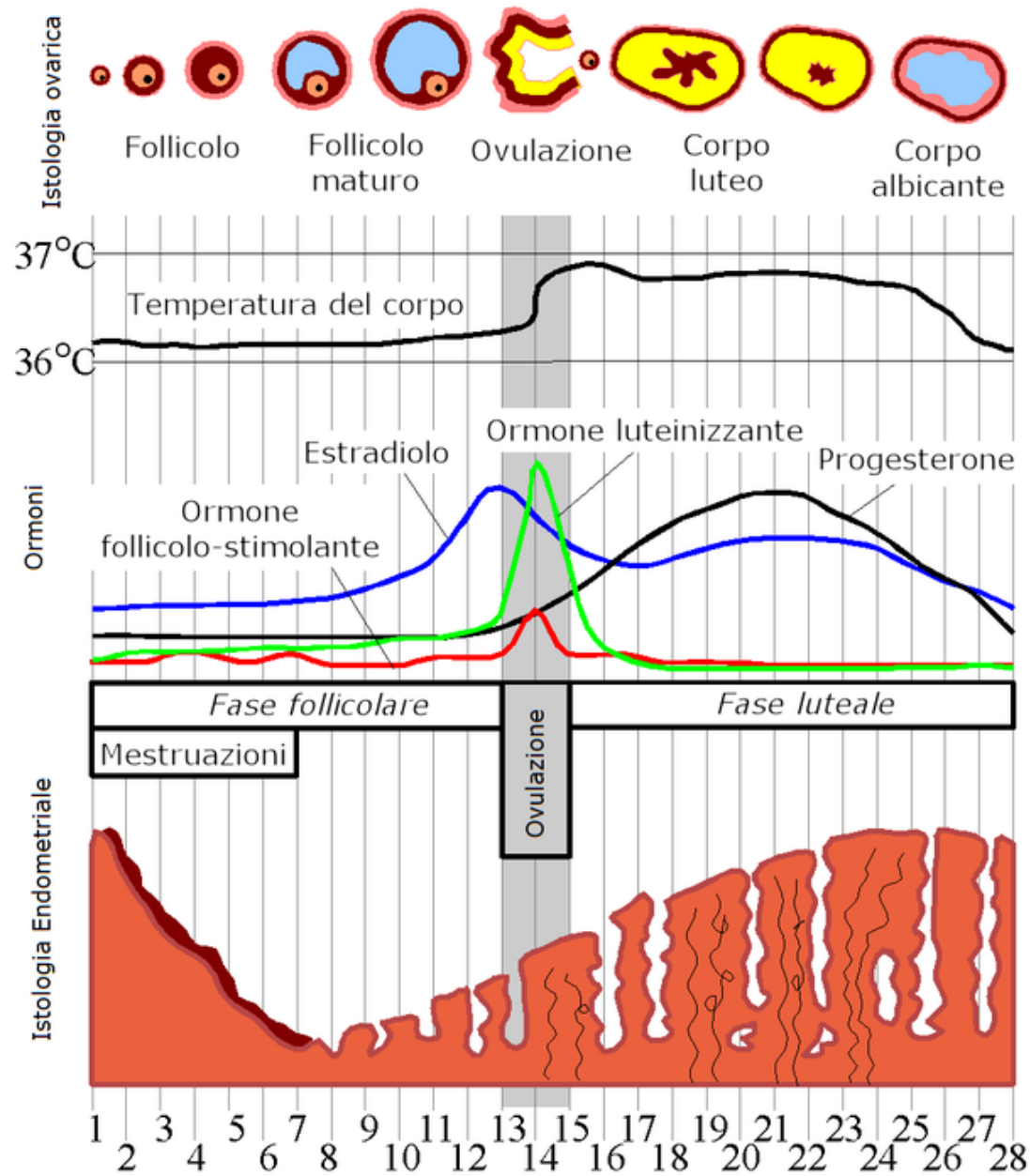
### Estágio 4

Sono profundo, de ondas lentas, assim como o estágio 3

Fontes: LUCIANO R. PINTO JR., neurologista do Instituto do Sono e presidente da Associação Brasileira do Sono, e MÔNICA ANDERSEN, biomédica da Unifesp e do Instituto do Sono

# Ritmos Infradianos

## Ciclo Menstrual



# Ritmos Infradianos

Estações do Ano





# Caráter Endógeno da Ritmicidade

Das observações feitas com plantas em isolamento no escuro surgiu a idéia de um caráter endógeno da ritmicidade biológica; deveria ser explicado pela existência de um relógio endógeno biológico.

Apartir de 1970 com avanços da genética (análise de frequência de mutação gênica e variação genética demonstrou-se a base genética da ritmicidade em unicelulares menos organizados como algas.





# Ritmos Biológicos

Hoje sabe-se de sistemas orgânicos especializados em gerar ciclos funcionais que caracterizam os ritmos biológicos.

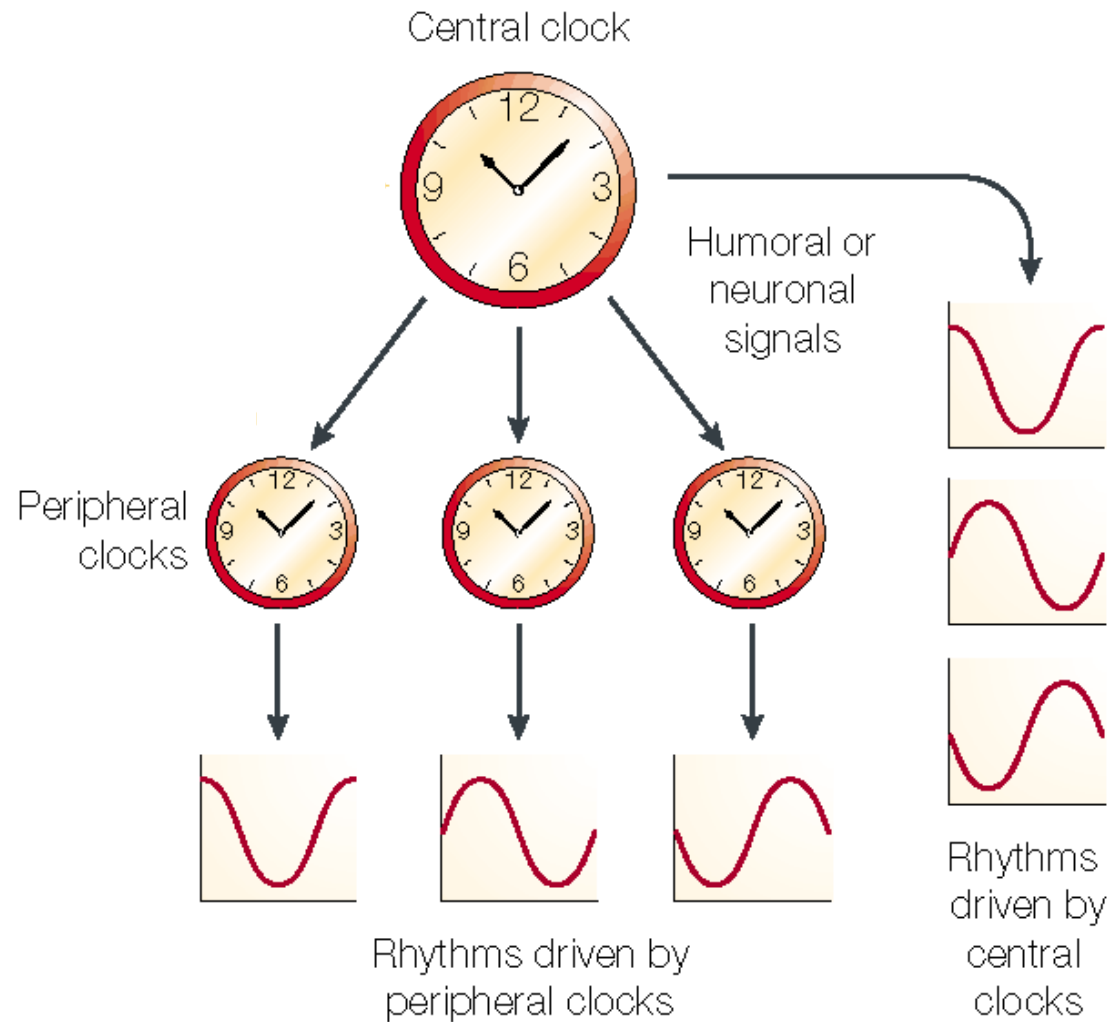
Ex: organizadores biológicos; genes biológicos e proteínas capazes de gerar oscilações circadianas no comportamento.

Por exemplo os genes de expressão circadiana que encontram-se nos fotorreceptores.



# Organizador Biológico

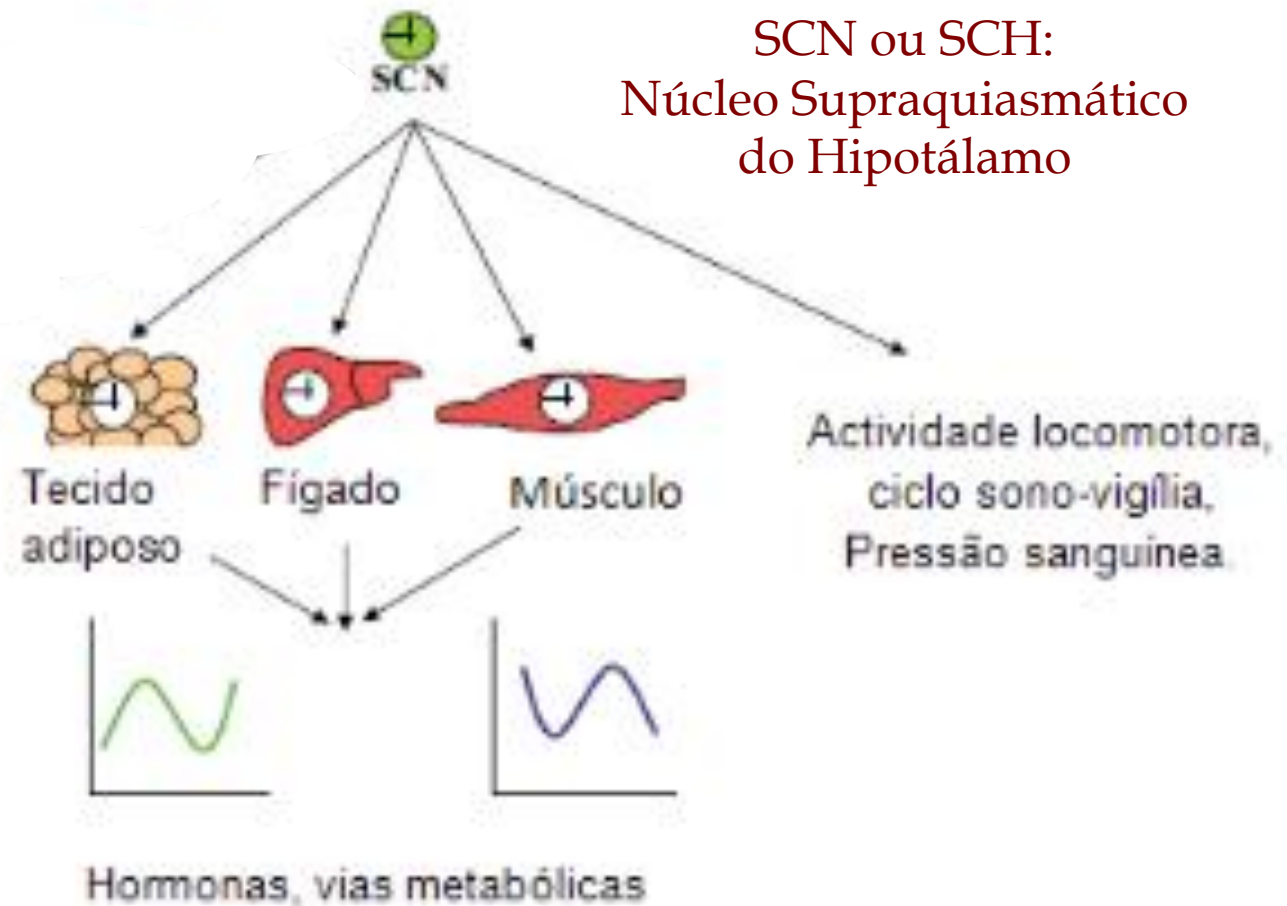
O organizador biológico coordena muitas vias de sinalização, atividades metabólicas, estrutura e função de organelas, assim como ciclo celular, etc.



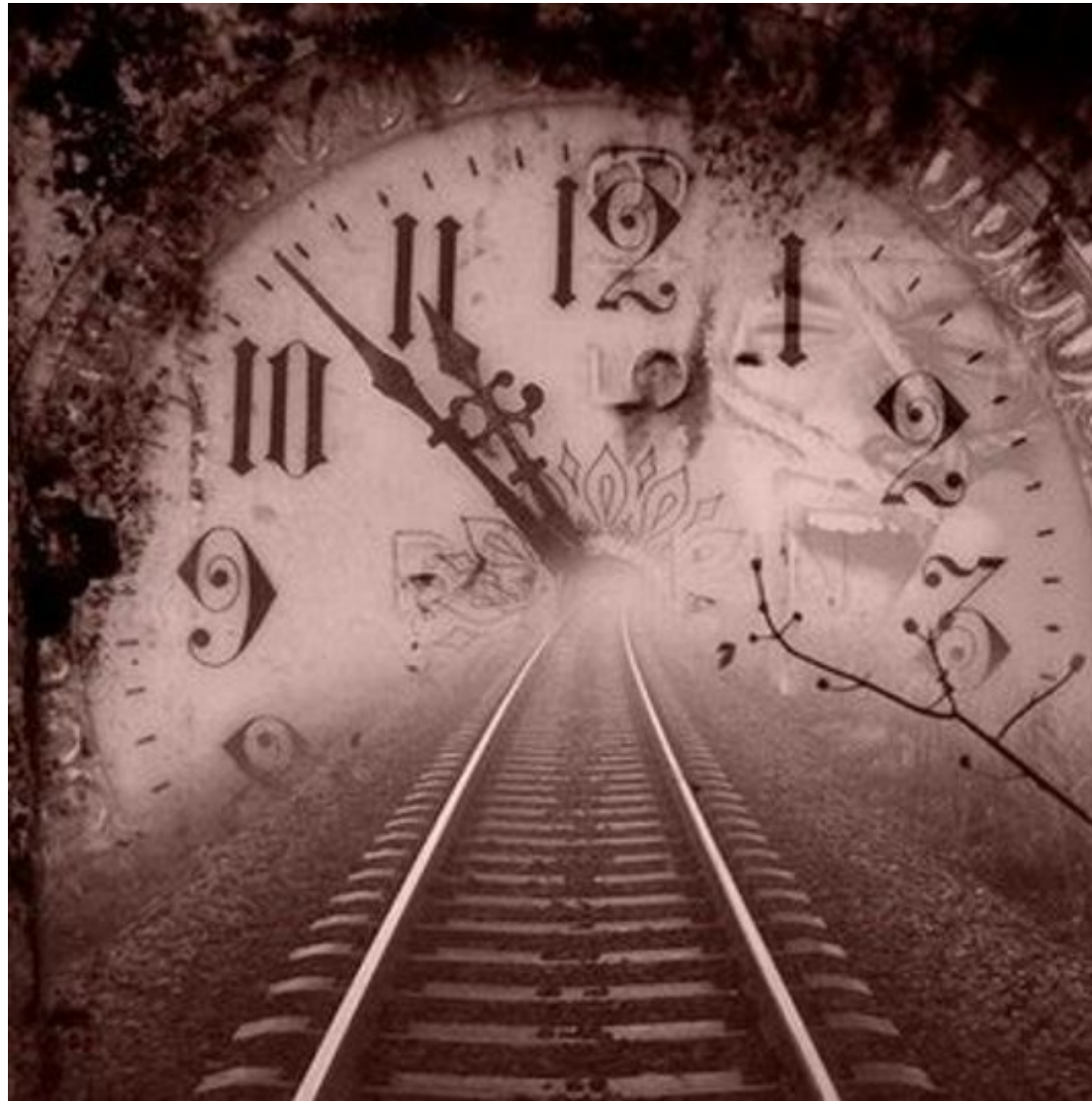


# Sistema Circadiano

consiste de um relógio circadiano central localizado no SCH na região do hipotálamo e relógios periféricos em tecidos periféricos.



Sincronização entre o relógio biológico e os órgãos periféricos



Organizador Biológico Circadiano



# Organizador Biológico

Grupo de células que apresentam oscilação funcional automática).

Os relógios biológicos transmitem a sua ritmicidade a outras células às quais está acoplado produzindo efeito da ritmicidade (efeitos cíclicos) sobre o organismo todo.

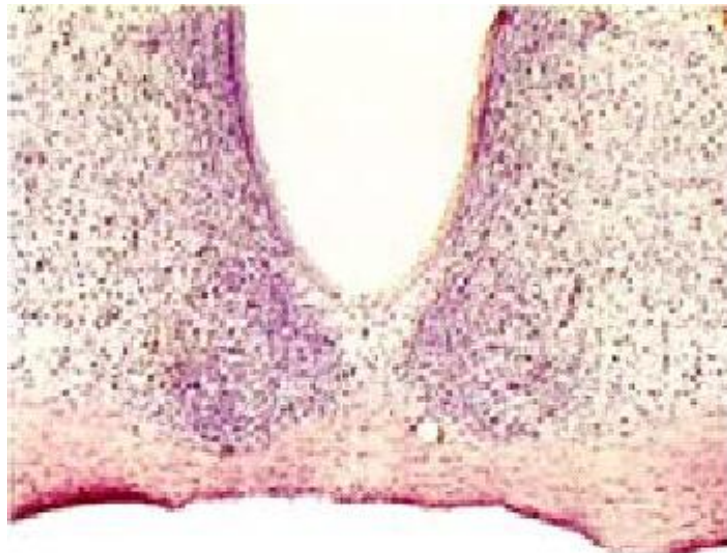
O relógio biológico central está acoplado às células que detectam as variações ambientais.

# Núcleo Supraquiasmático (SCH)

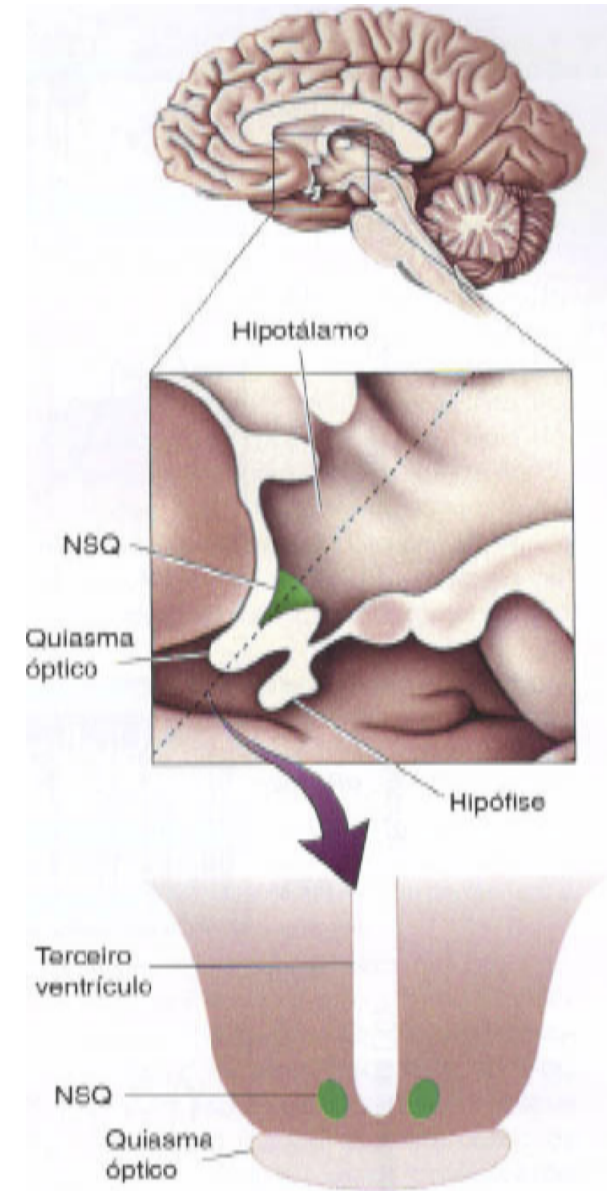
relógio hipotalâmico circadiano ou oscilador circadiano central

O **relógio hipotalâmico** e os ritmos do dia-a-dia: **núcleo supraquiasmático** é quem gera o ritmo acoplado ao ciclo noite-dia.

A luz é o estímulo temporizador principal dos ritmos circadianos, e influencia o marca-passo (SCH) através das fibras retino-hipotalâmicas.



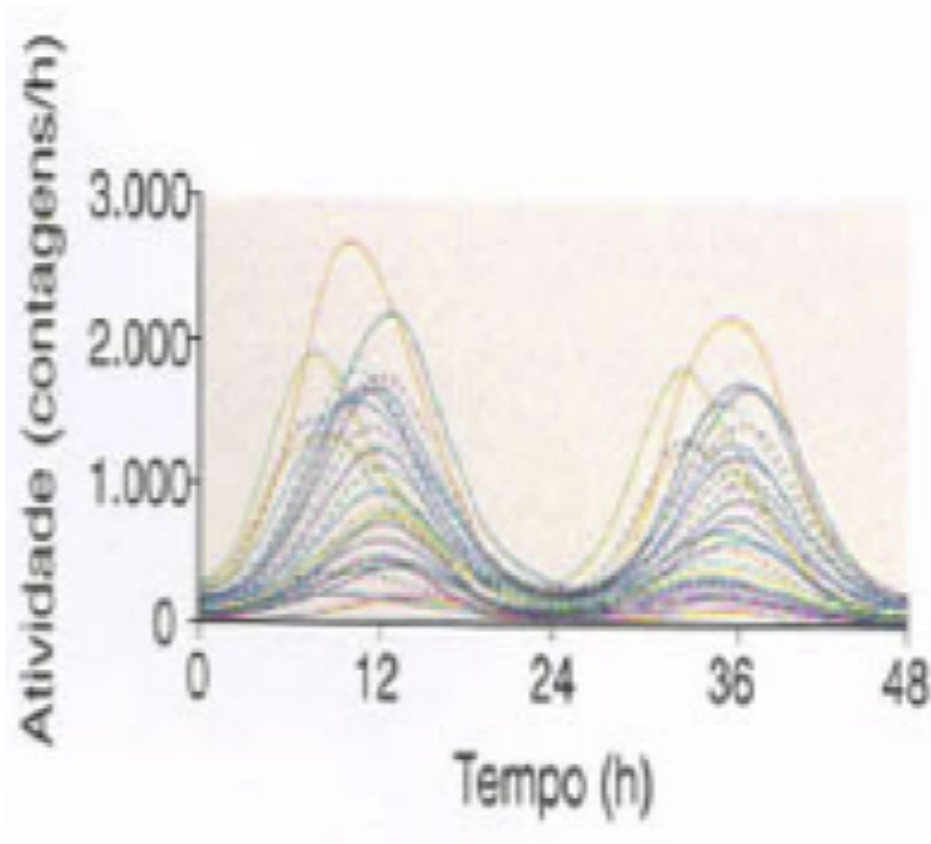
Nos ritmos circadianos há um intervalo limite de 20-28 horas de oscilação do SCH.





# Experimentos de registros do SCH, in vitro

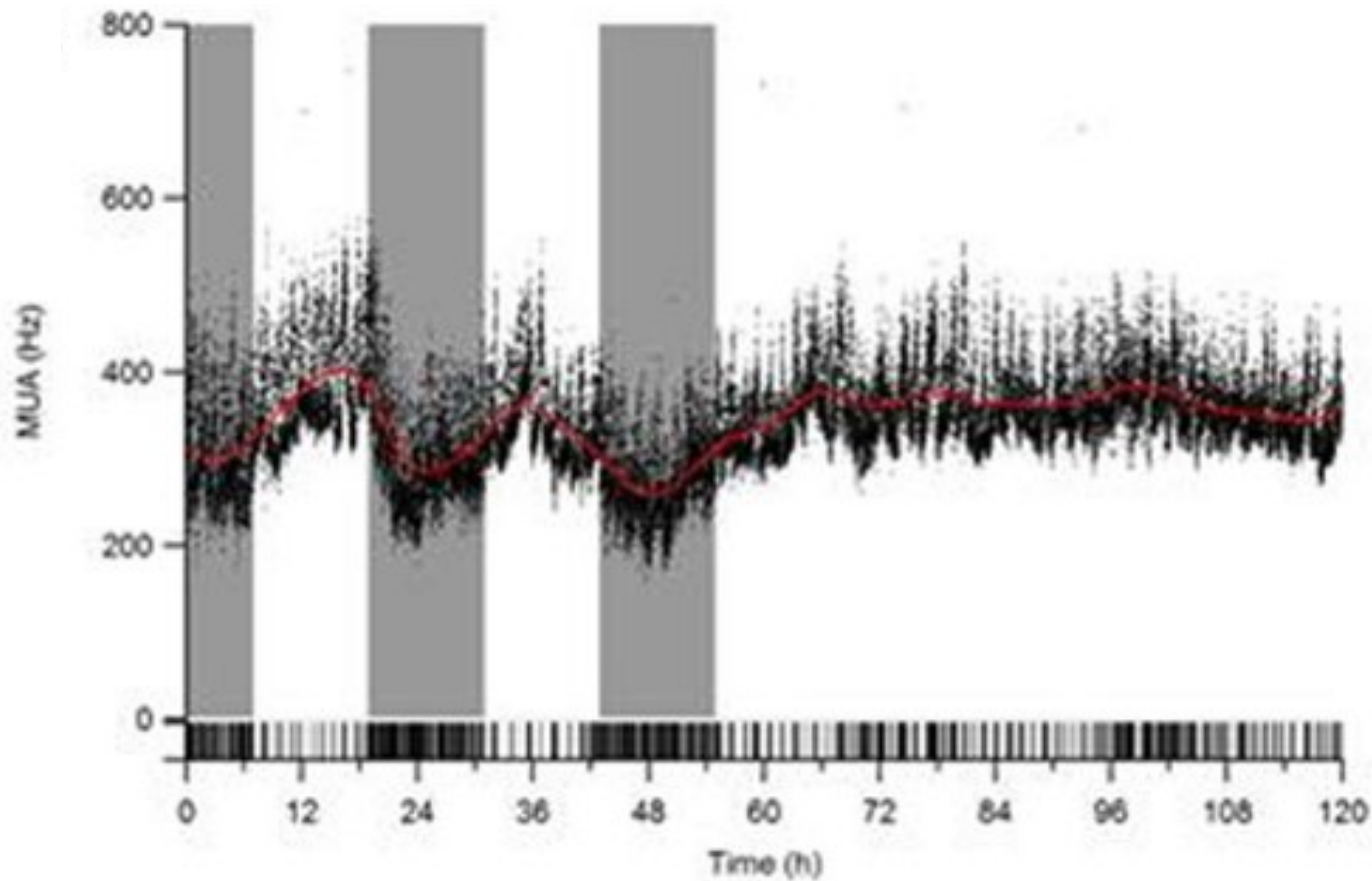
atividade cíclica



Neurônios do SCH são osciladores naturais, cujo potencial de repouso varia ciclicamente.

A cada ciclo o potencial de repouso oscila e atinge o limiar, surgindo potenciais de ação, que se conduzem através dos axônios.

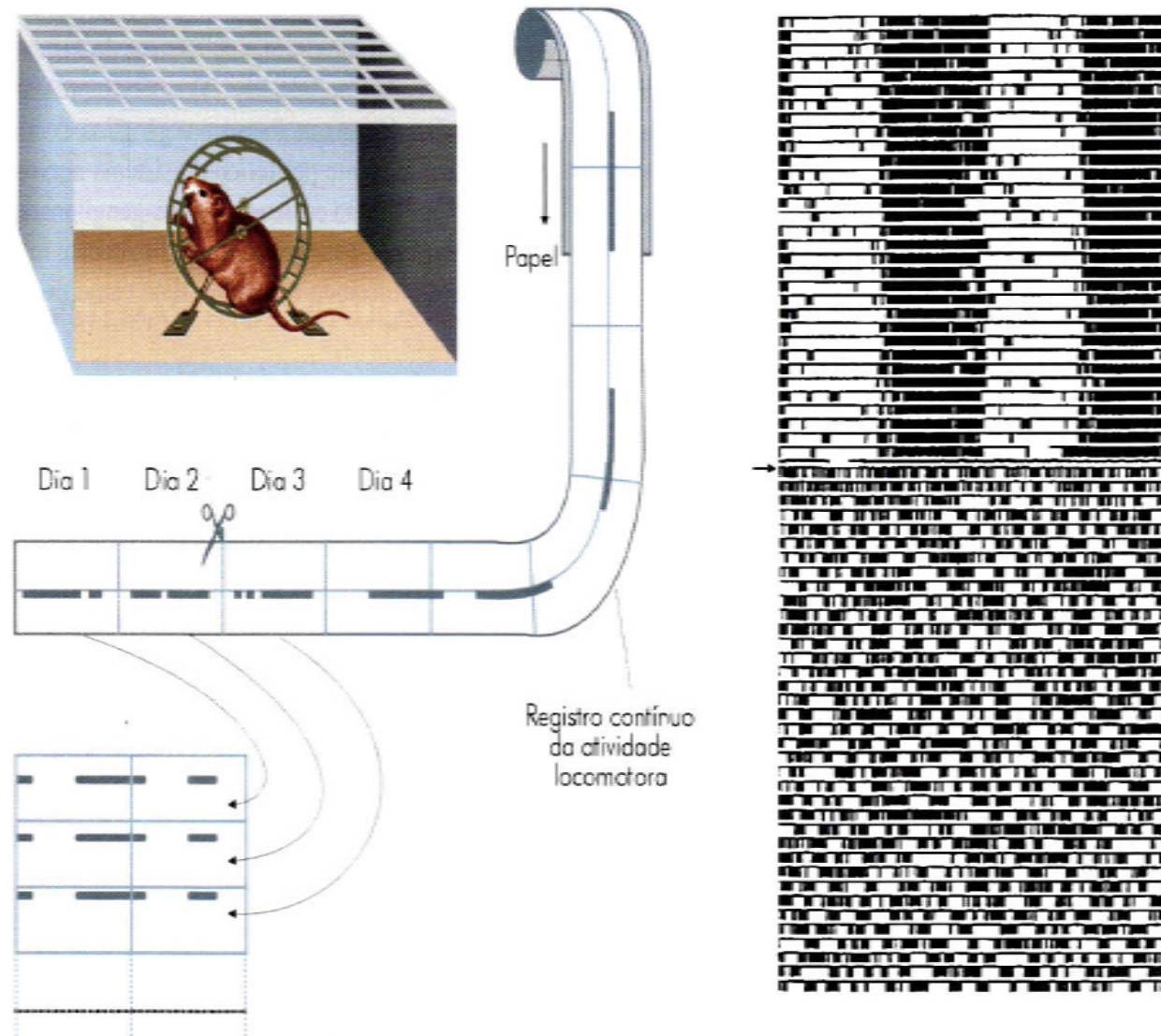
Então o potencial de repouso é restaurado e seu valor volta a despolarizar lentamente.



Influência das condições ambientais (luz contínua) sobre a atividade do Núcleo Supraquiasmático.

# Experimentos de lesões no SCH

animal perde a ritmicidade e os momentos de atividade tornam-se completamente aleatórios. O SCH confere periodicidade às funções normais.



# Experimentos de transplante de SCH

Hamster silvestres perdiam a ritmicidade (24h)  
ao terem o SCH lesionados.

Transplantava-se o SCH fetal de hamsters mutantes  
“tau” (oscilação endógena de 20h).

Animal reestabelecia a ritmicidade, agora com ritmo  
oscilador de 20h (doador).





O SCH veicula comandos para que algumas funções autonômicas, neuroendócrinas, comportamentais e ciclo sono-vigília possam ser reguladas de acordo com o período de 24h.



*Através do relógio biológico se produz a sincronização (temporização) do ser vivo ao Ciclos da Natureza.*



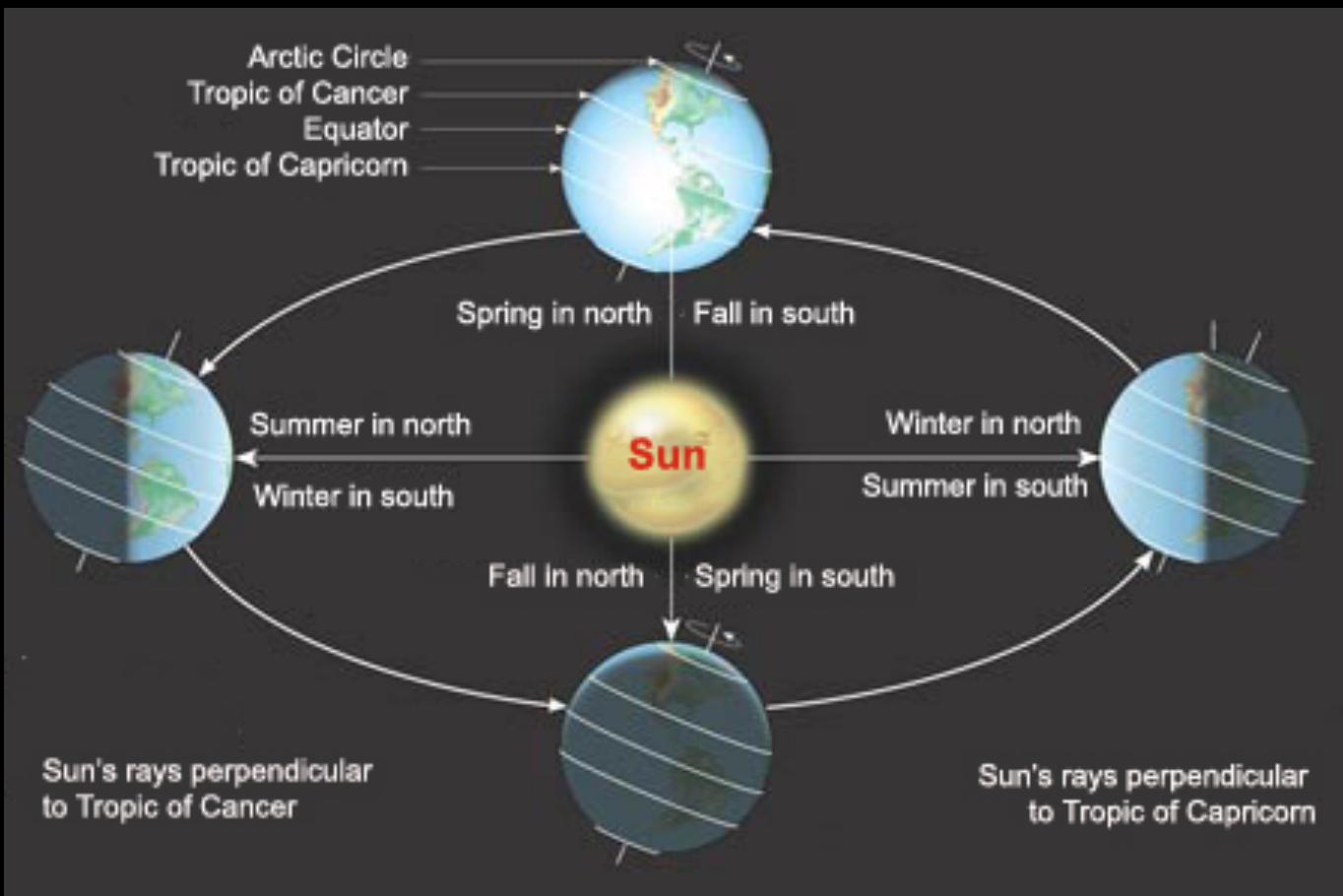


# Ciclos da Natureza – Ritmos Geofísicos



Em função da organização do sistema solar, a Terra é submetida a interações envolvendo forças de atração entre os diferentes planetas e corpos celestes.

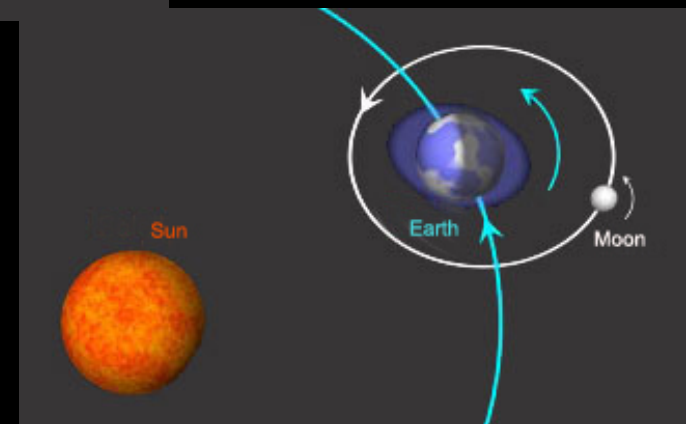
## Ciclo Claro-Escuro



As interações da Terra com o Sol e a Lua, aliadas à sua inclinação natural, resultam em ciclos associados com o dia e a noite, com as fases da Lua e com a oscilação das marés.

A configuração do sistema solar (inclinação da terra) relaciona-se com a origem de padrões cíclicos e rítmicos do ambiente natural.

Ex: flutuações na temperatura e precipitações em função da rotação anual da Terra ao redor do Sol (estações do ano).







# Importância dos Sistemas Temporizadores

A sincronia entre os organismos e a natureza apresenta grande valor adaptativo para todos. *permite previsões (ex: aproximação da noite e do inverno) e conseqüentemente modificações funcionais e comportamentais.*

A organização temporal do organismo requer que os sinais internos de referência temporal sejam acessíveis ao resto do organismo; via mecanismos neurais como humorais.

Porém nos mamíferos a natureza dos processos de transmissão ainda não é bem conhecida.

A comunicação estabelecida com sistema nervoso e endócrino é possivelmente a condição fundamental para que o organismo funcione como um todo harmônico.

# Mecanismos de temporização nos Vertebrados

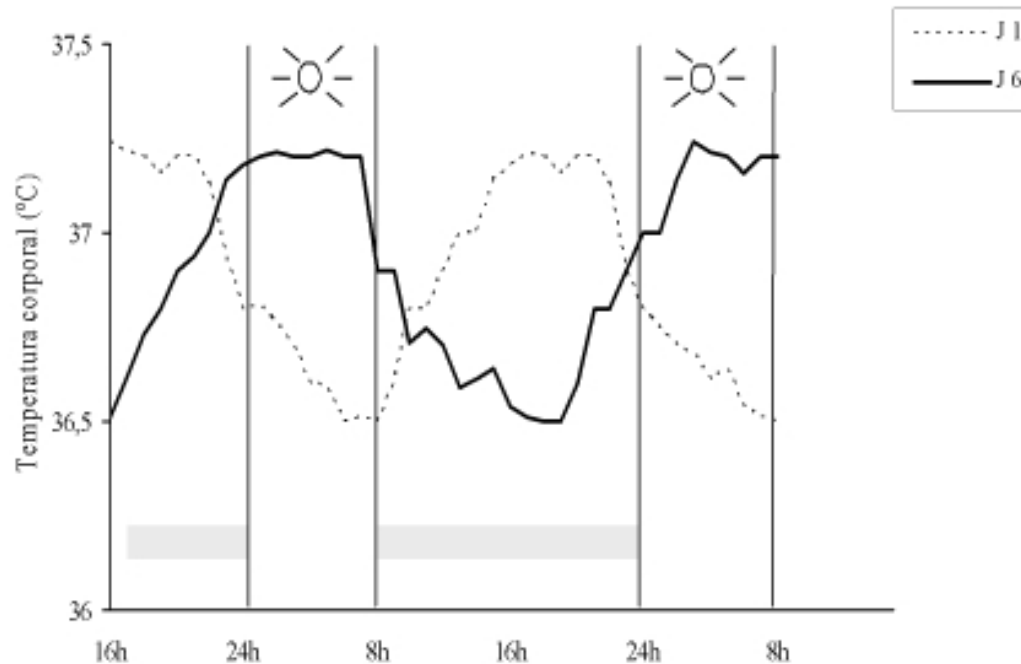
*Sincronização dos ritmos biológicos e os ciclos ambientais se dá via relógio biológico central - SCH*

Os relógios biológicos são ajustáveis ao ambiente pela ação de células sensoriais e vias aferentes (neurônios), tornando-se sincronizados com os ciclos naturais.

As oscilações externas sincronizadoras dos ciclos endógenos são chamadas de Zeitgebers, sincronizadores ou arrastadores.



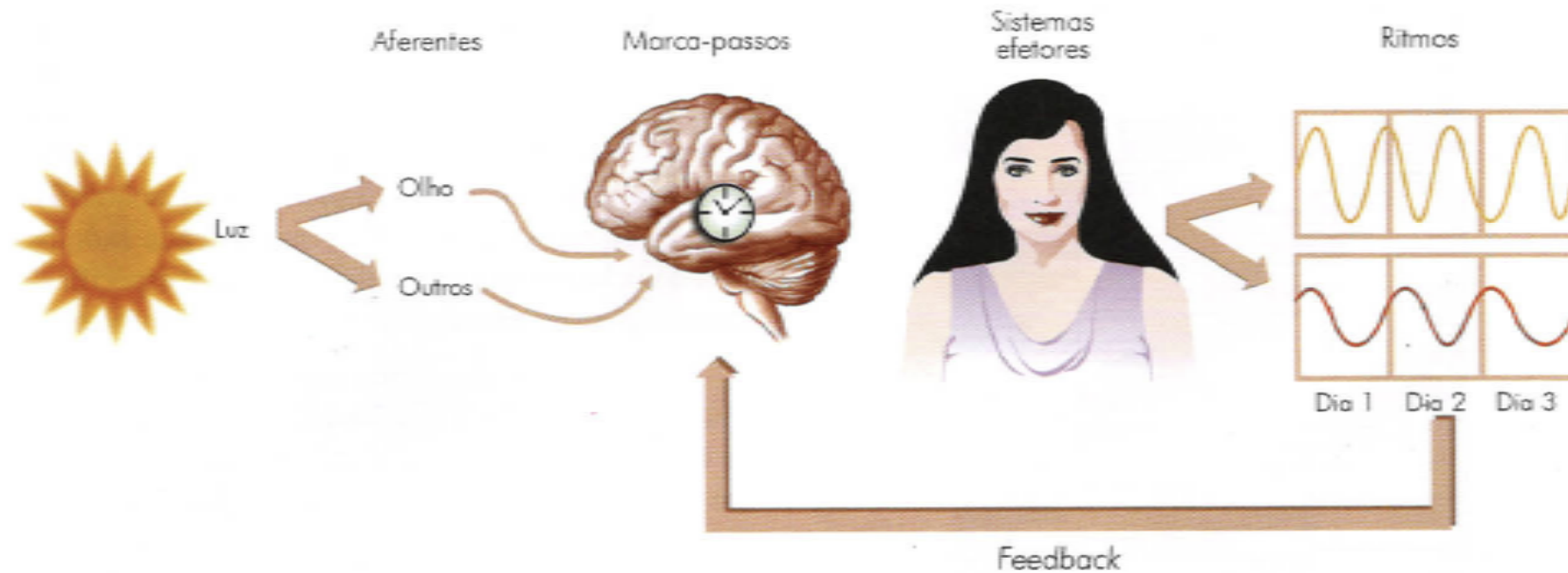
**Zeitgebers** - sincronizadores ou temporizadores tem efeitos importantes sobre a expressão dos ritmos endógenos, promovendo ajustes através de mecanismos biológicos específicos para cada espécie.



A obtenção de curvas de reposta de fase em várias espécies mostravam inequivocamente que fatores ambientais como iluminação e temperatura, tinham efeitos sobre a expressão dos ritmos endógenos, promovendo ajustes através de mecanismos biológicos específicos e dentro de limites bem definidos para cada espécie.

# Sistemas Temporizadores:

aferentes, marca-passos e eferentes

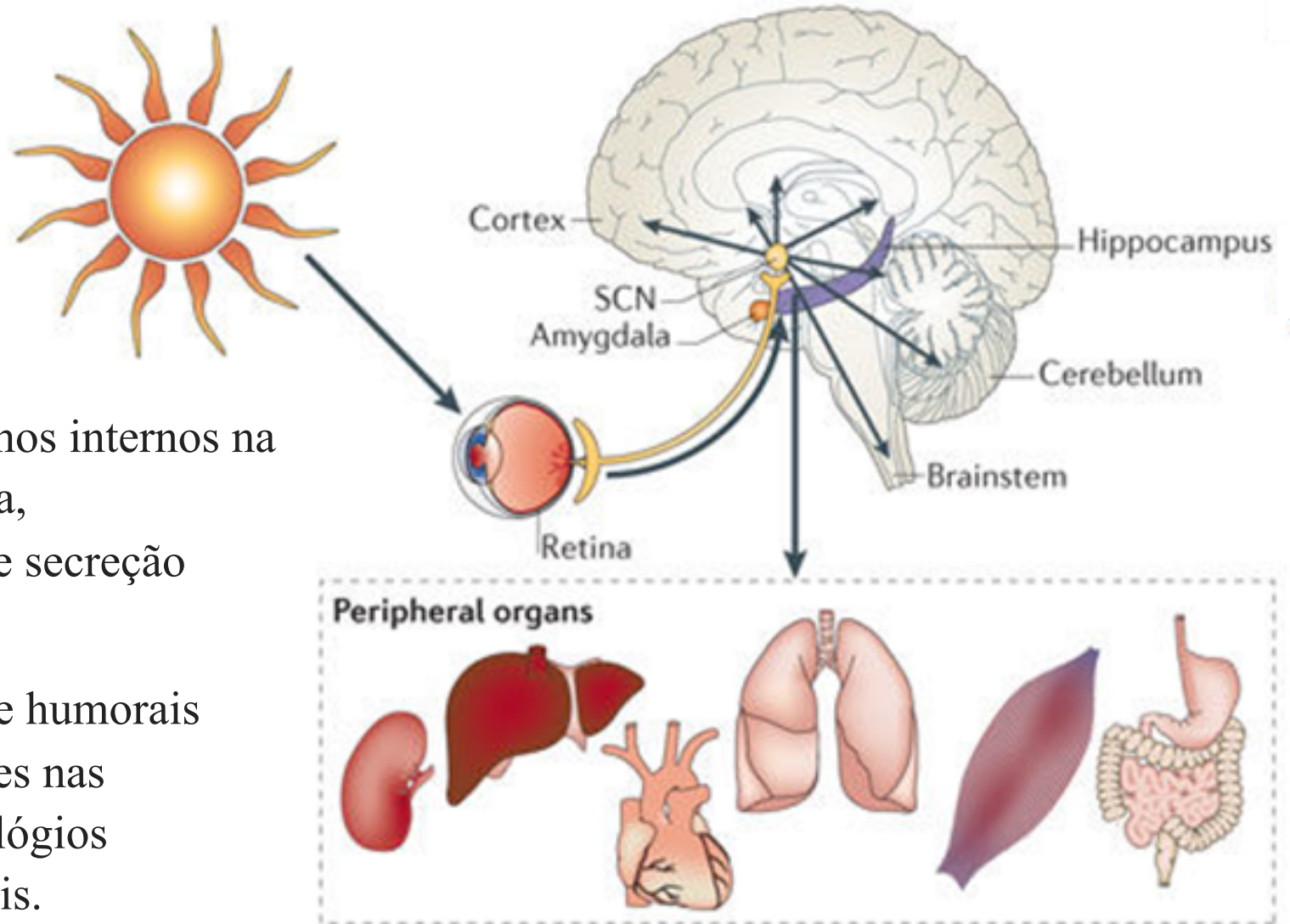


Induzem certas funções e comportamentos a operar em ritmos bem sincronizados com os ciclos naturais.

A luz efetivamente sincroniza o marca-passo. A luz é o estímulo sincronizador ou temporizador principal dos ritmos circadianos.



# O Relógio Biológico em Mamíferos - SCH

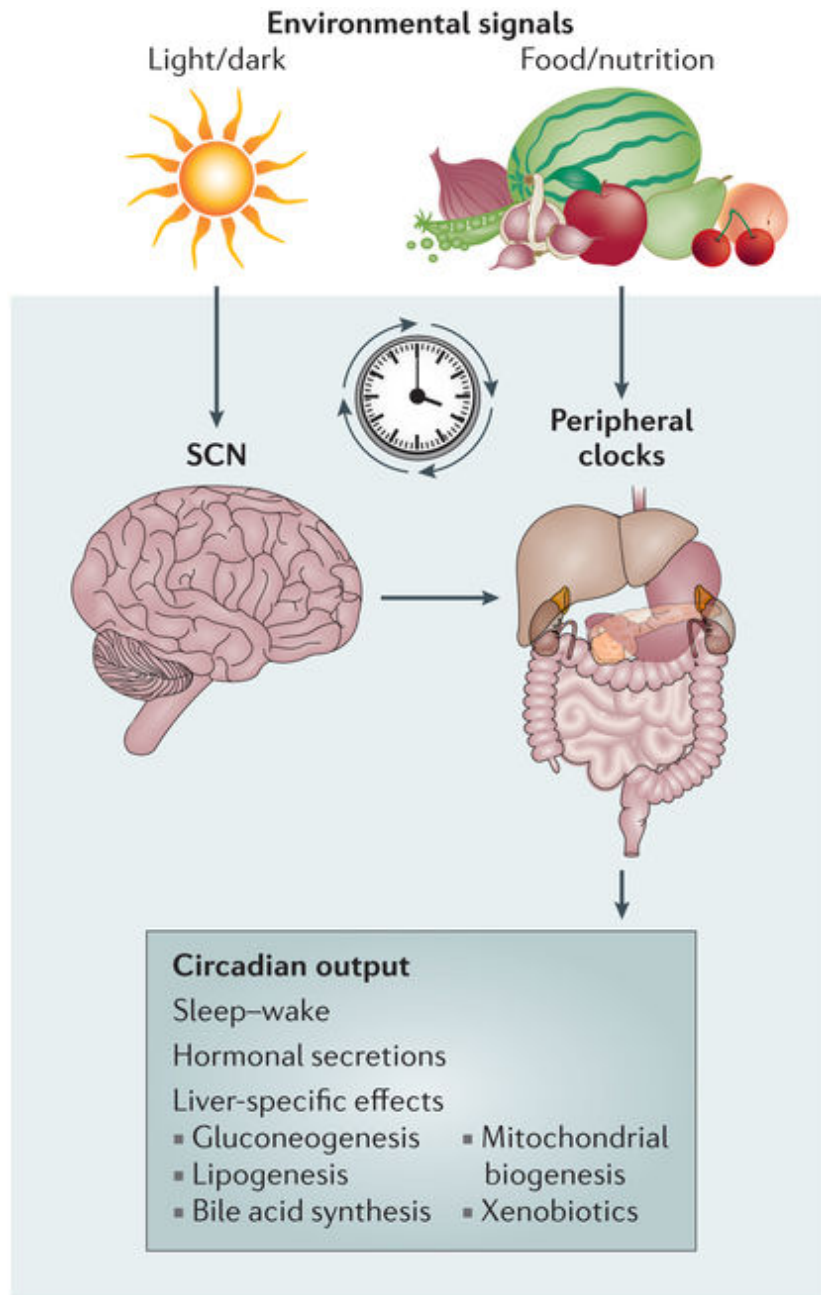


O SCH gera ritmos internos na expressão gênica, eletrofisiologia e secreção hormonal.

Sinais elétricos e humorais sincronizam fases nas oscilações de relógios circadianos locais.

Os relógios locais geram ritmos na expressão gênica, metabolismo e atividades fisiológicas.

# Sincronização entre o SCH e a Natureza em Mamíferos

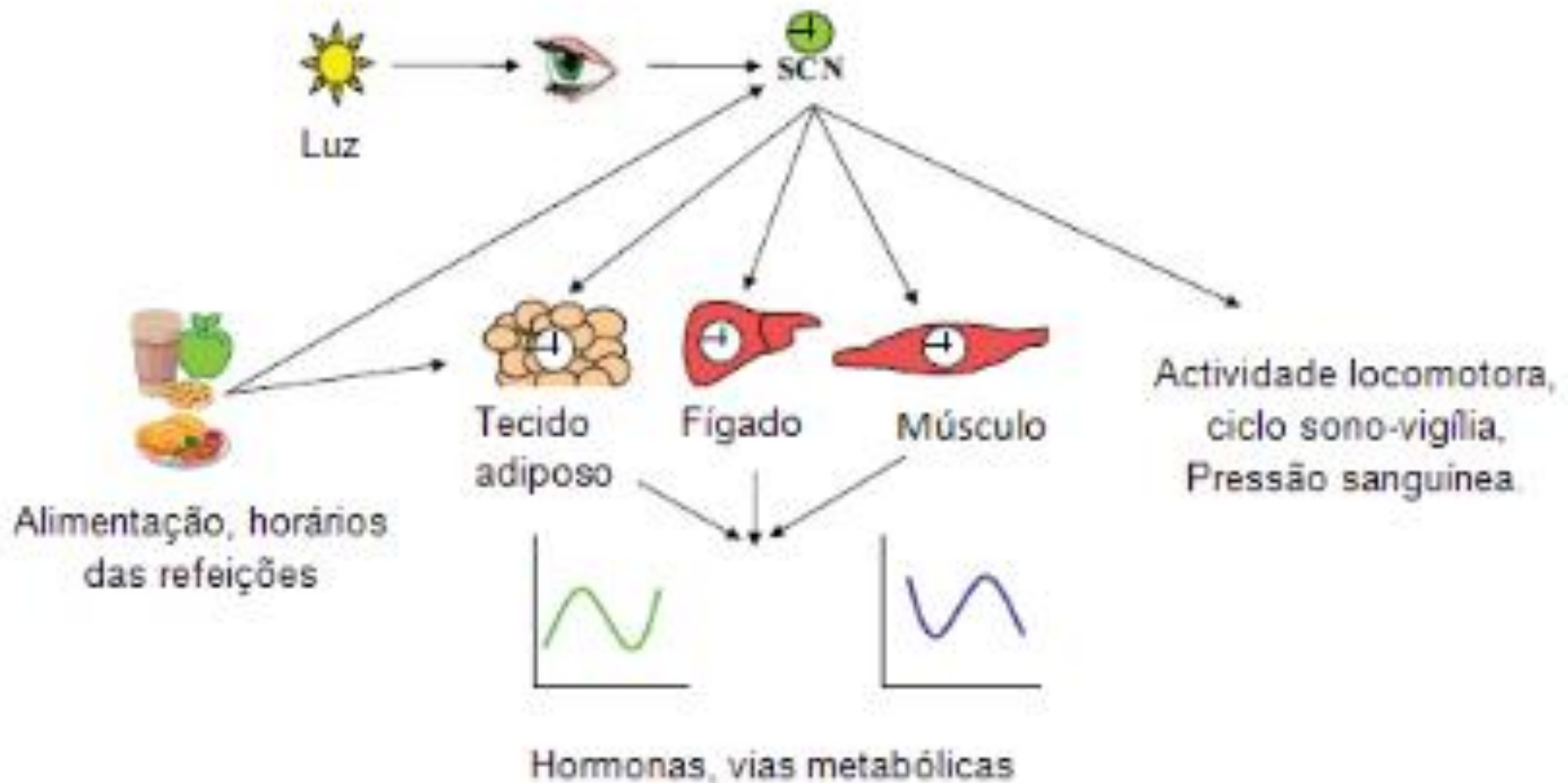


Relógios periféricos no fígado tem papel fundamental na manutenção da homeostase, incluindo regulação do metabolismo energético e expressão de enzimas que controlam a absorção e metabolismo de xenobióticos.

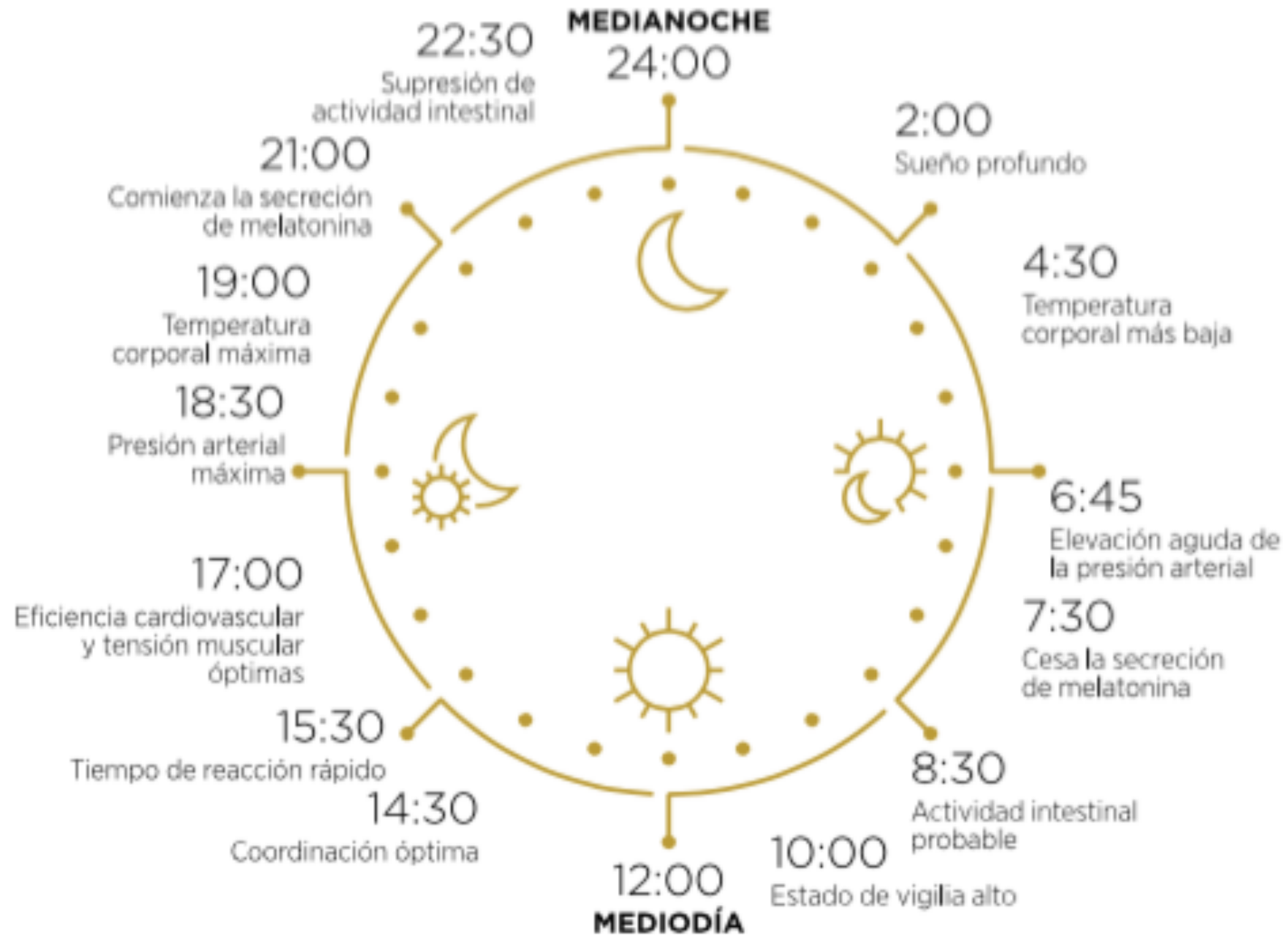
Além do SCH, a comida é um regulador importante do relógio biológico em tecidos periféricos.

Disfunção do SCH acelera o desenvolvimento de doenças do fígado, como a doença do fígado gorduroso, cirrose, hepatite, cancer do fígado.

# Sincronização entre a Natureza e o relógio biológico

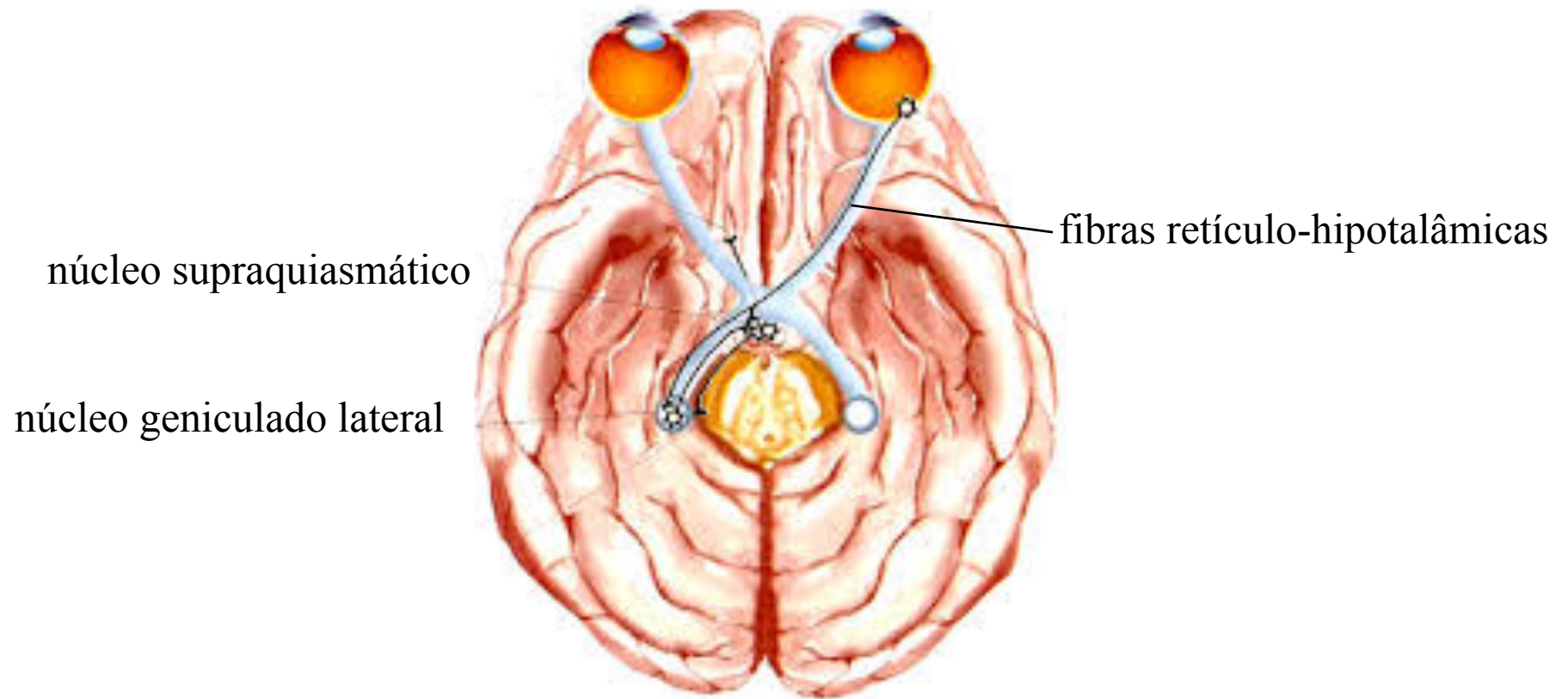


# Sincronización de ritmos circadianos con ciclo claro/oscuro



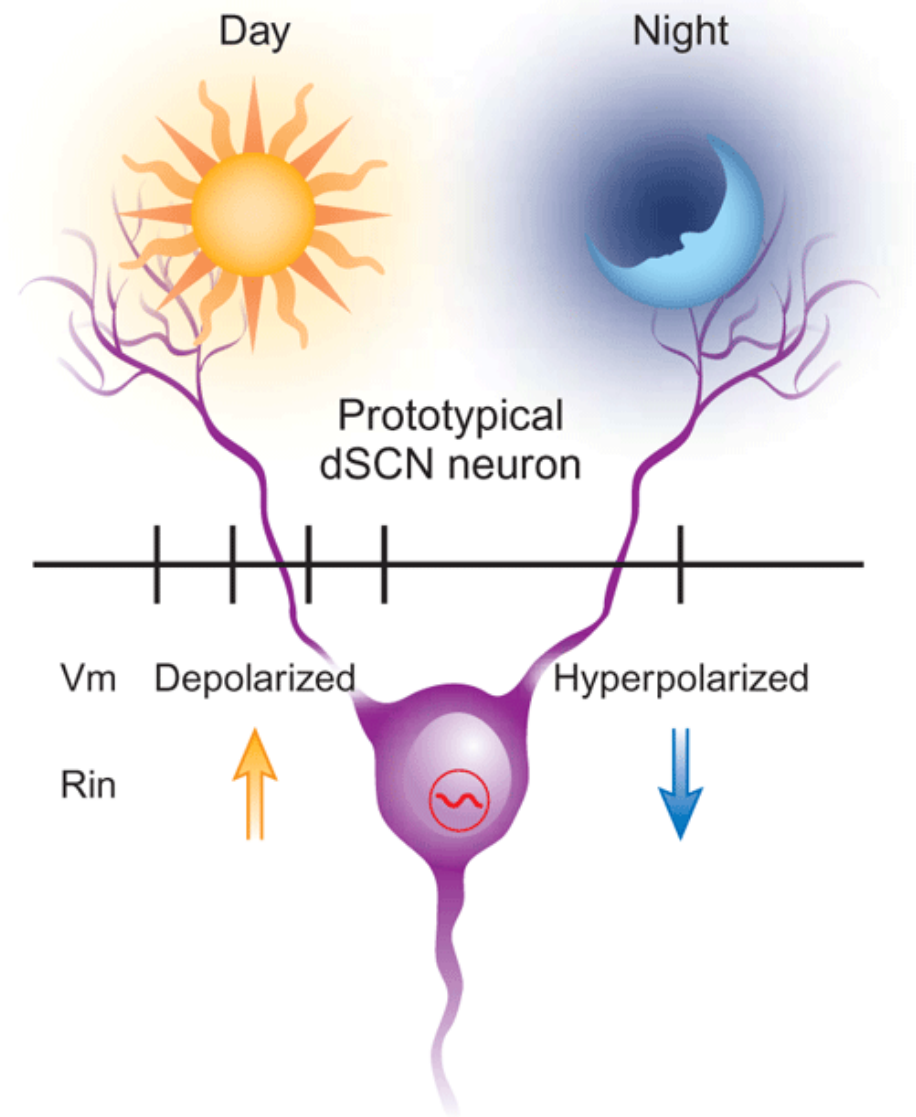
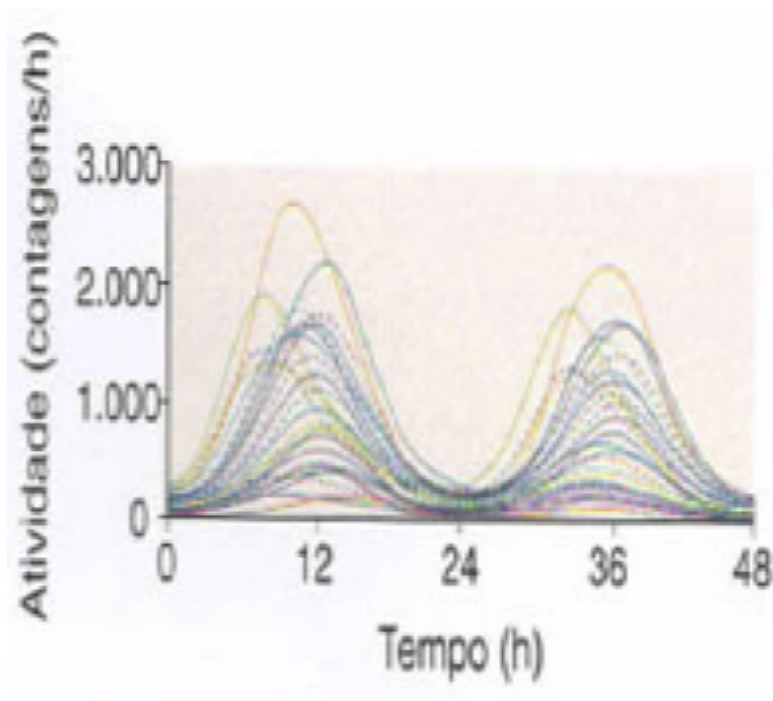


# A luz influencia o SCH através das fibras retino-hipotalâmicas.



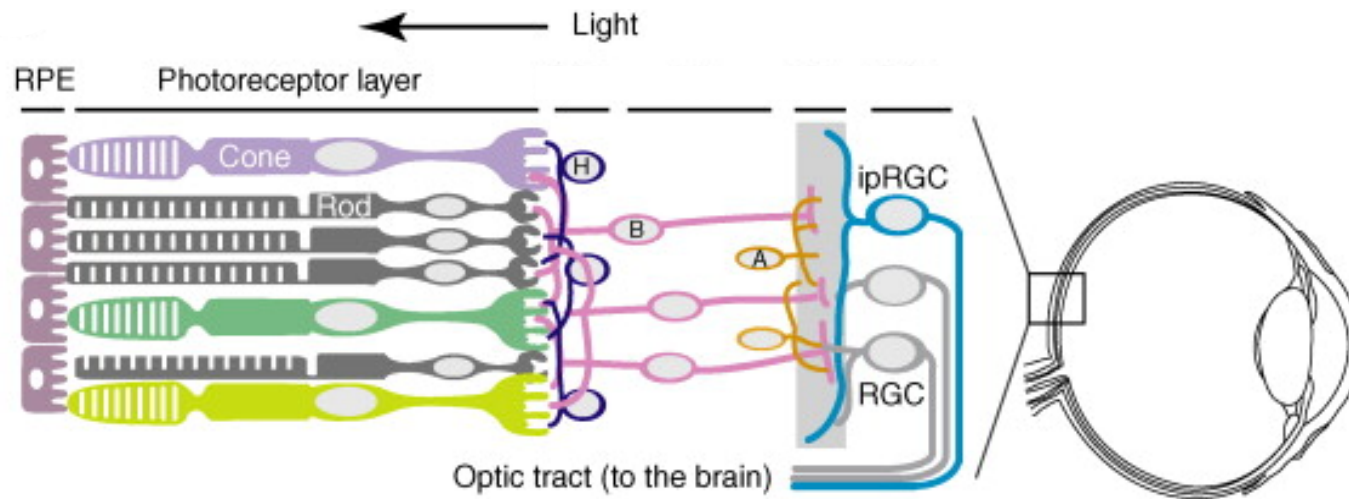
Fotorreceptores peculiares nas células ganglionares da retina contém um fotopigmento chamado melanopsina (*gene de expressão circadiana*)

# Efeito da luz no SCH

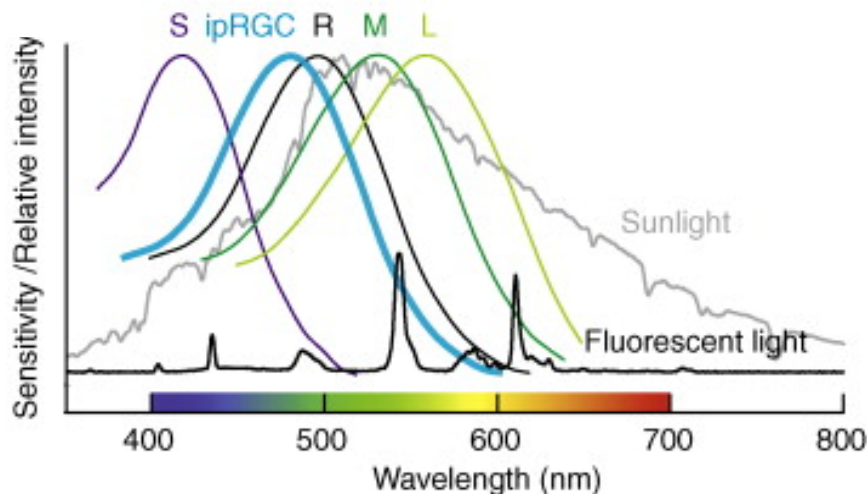


# Fotopigmento Melanopsina na Retina

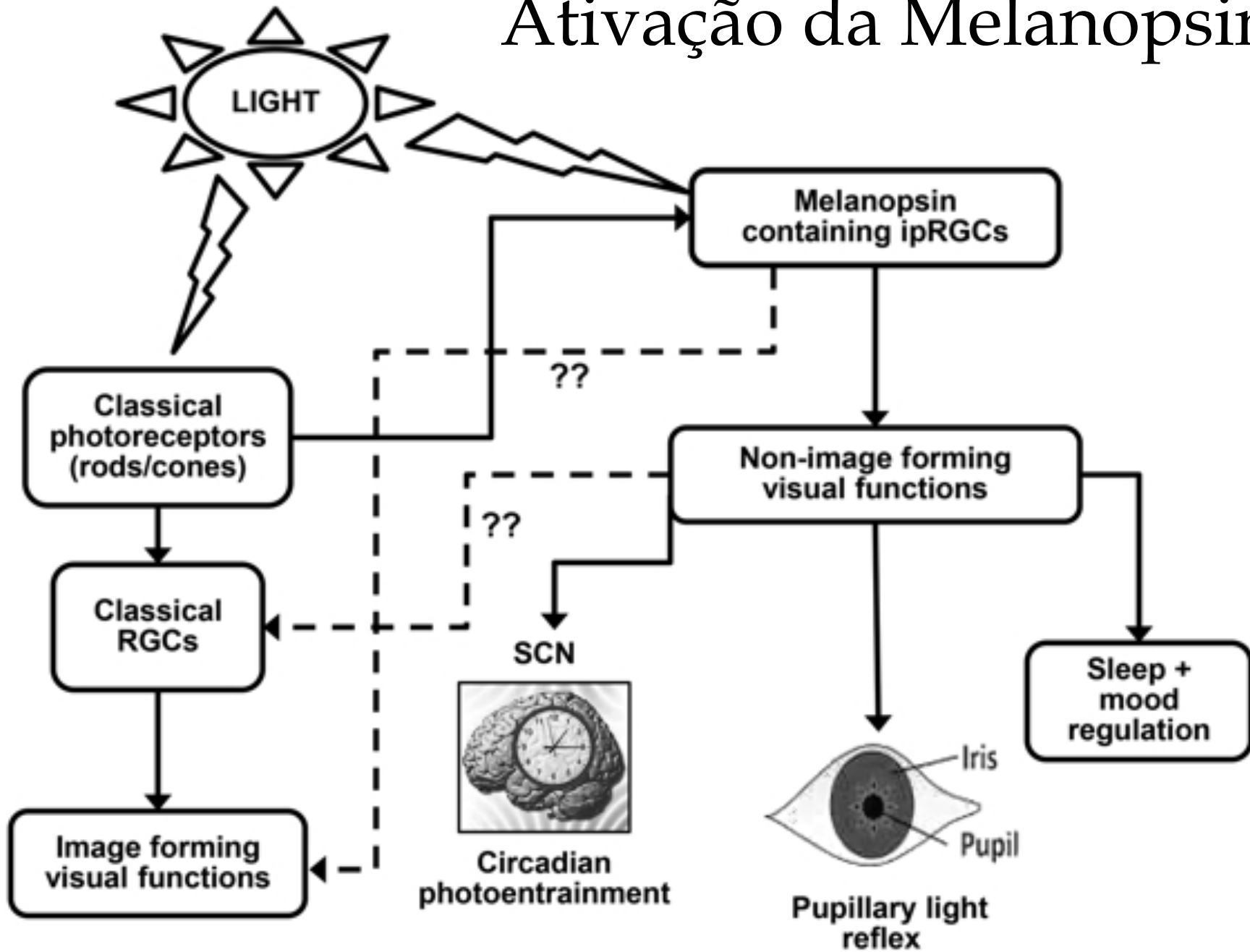
é um fotopigmento encontrado em células ganglionares fotossensíveis da retina, as que estão envolvidas na regulação do ritmo circadiano.



**Melanopsina** tem o pico de sensibilidade espectral na faixa ~480 nm (azul) da luz visível. Distinta dos cones e bastonetes.

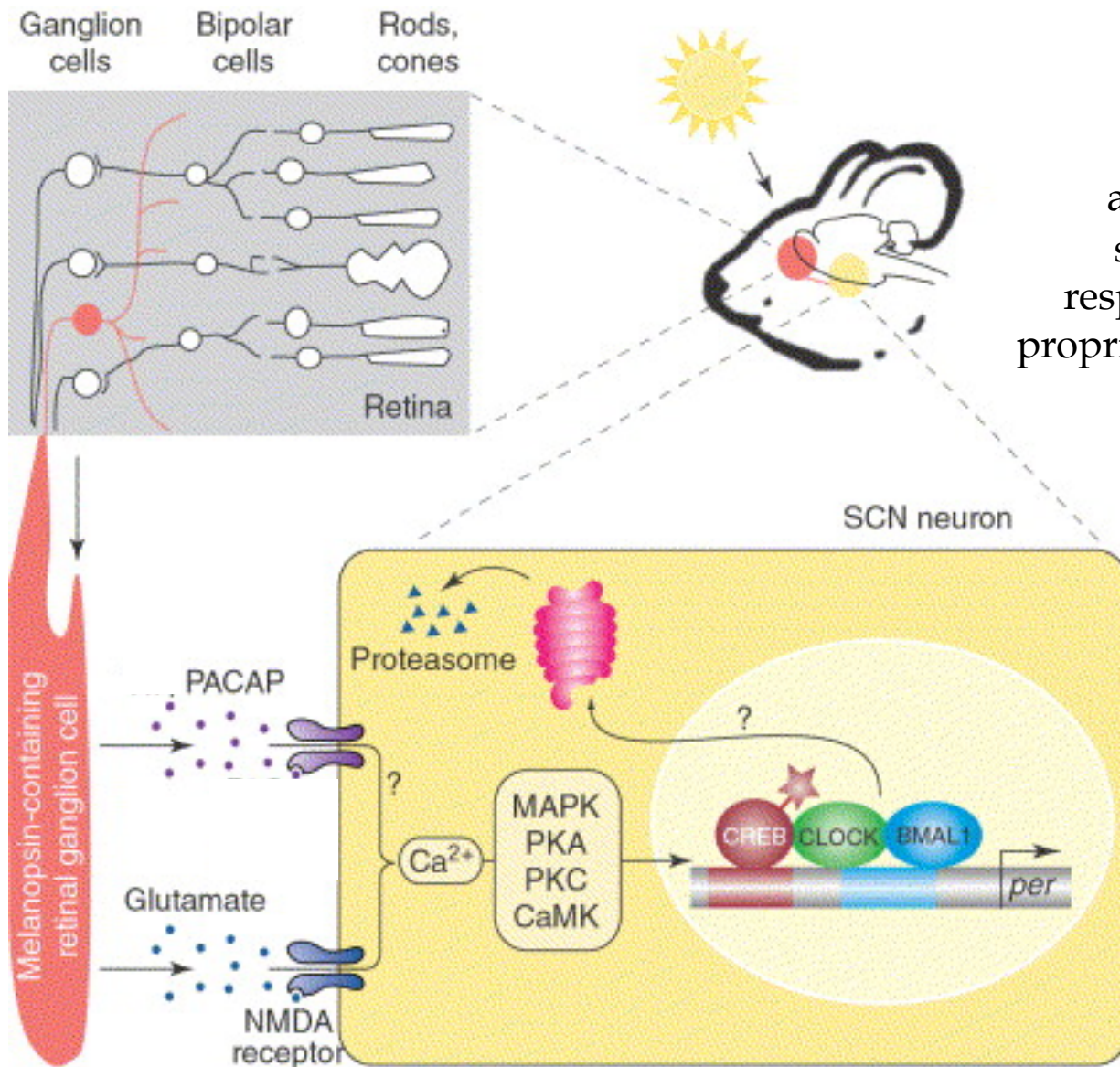


# Ativação da Melanopsina

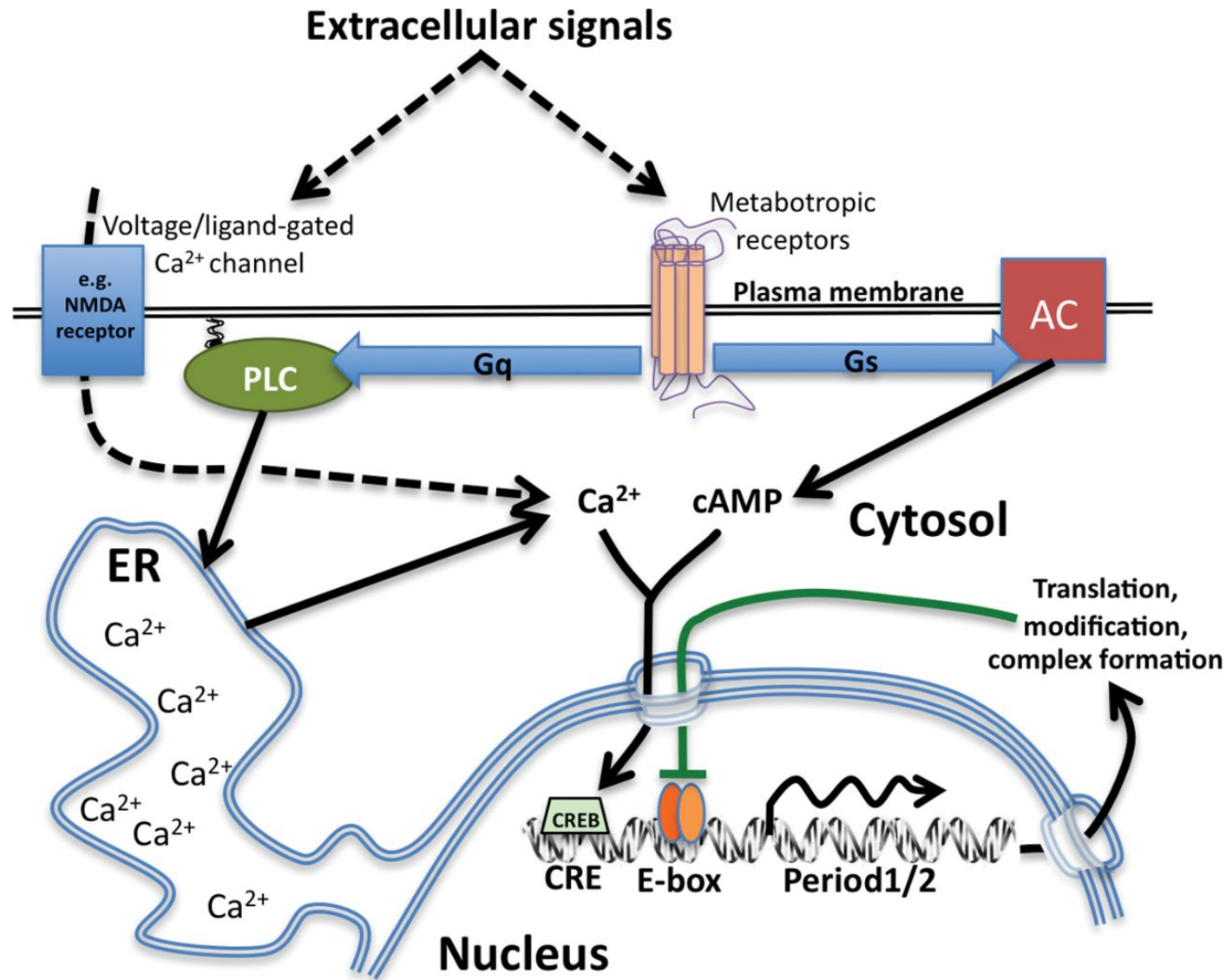




# Ação da Célula Ganglionar - Melanopsina



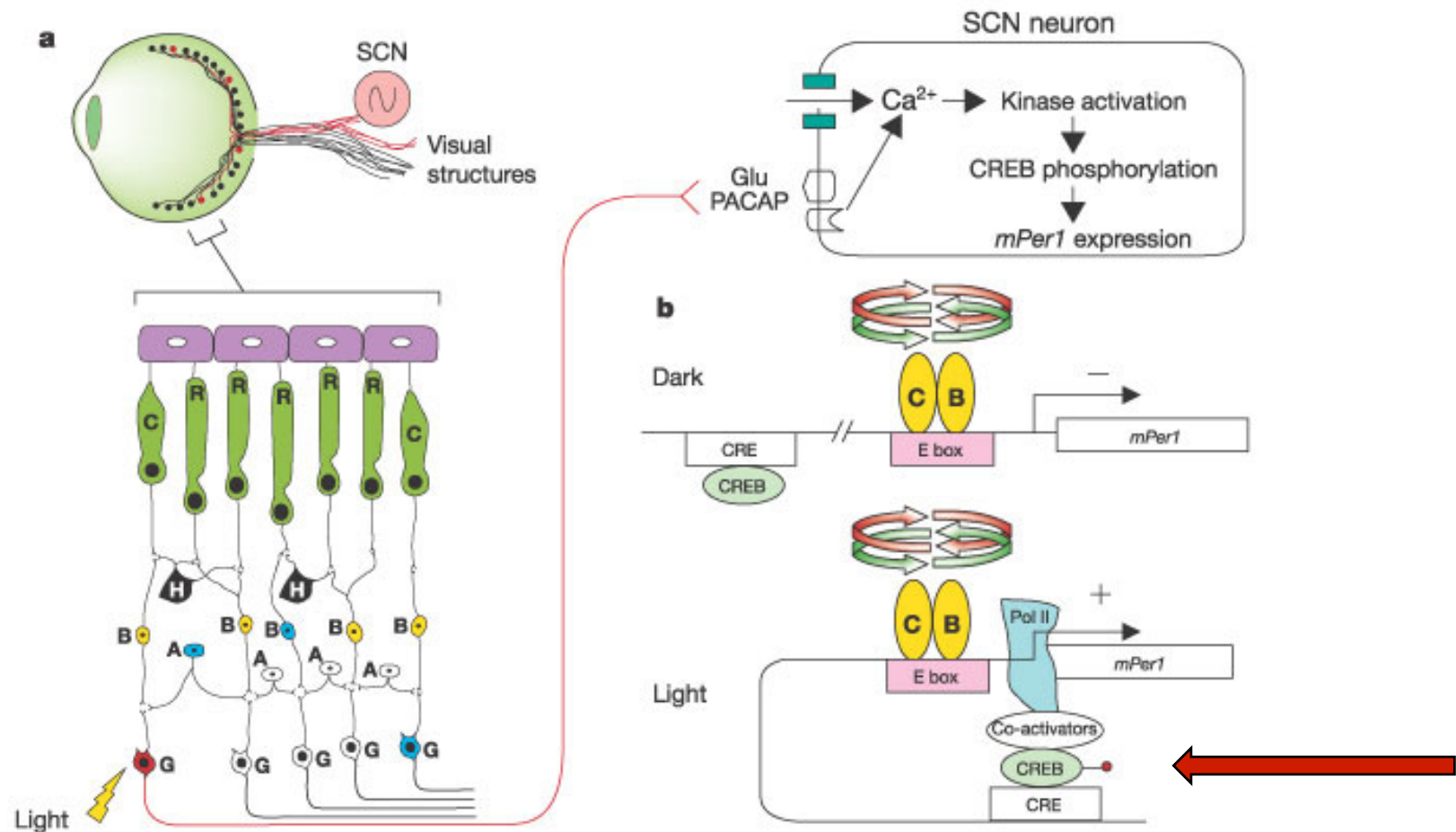
GLU e e PACAP  
(peptídeo ativador de  
adenilato ciclase pituitária)  
são os neurotransmissores  
responsáveis pela mediação das  
propriedades sincronizadoras da luz.



## Núcleo Supraquiasmático

mecanismo gênico de sinalização circadiana, envolvendo CREB e regulação de transcrição de genes circadianos.

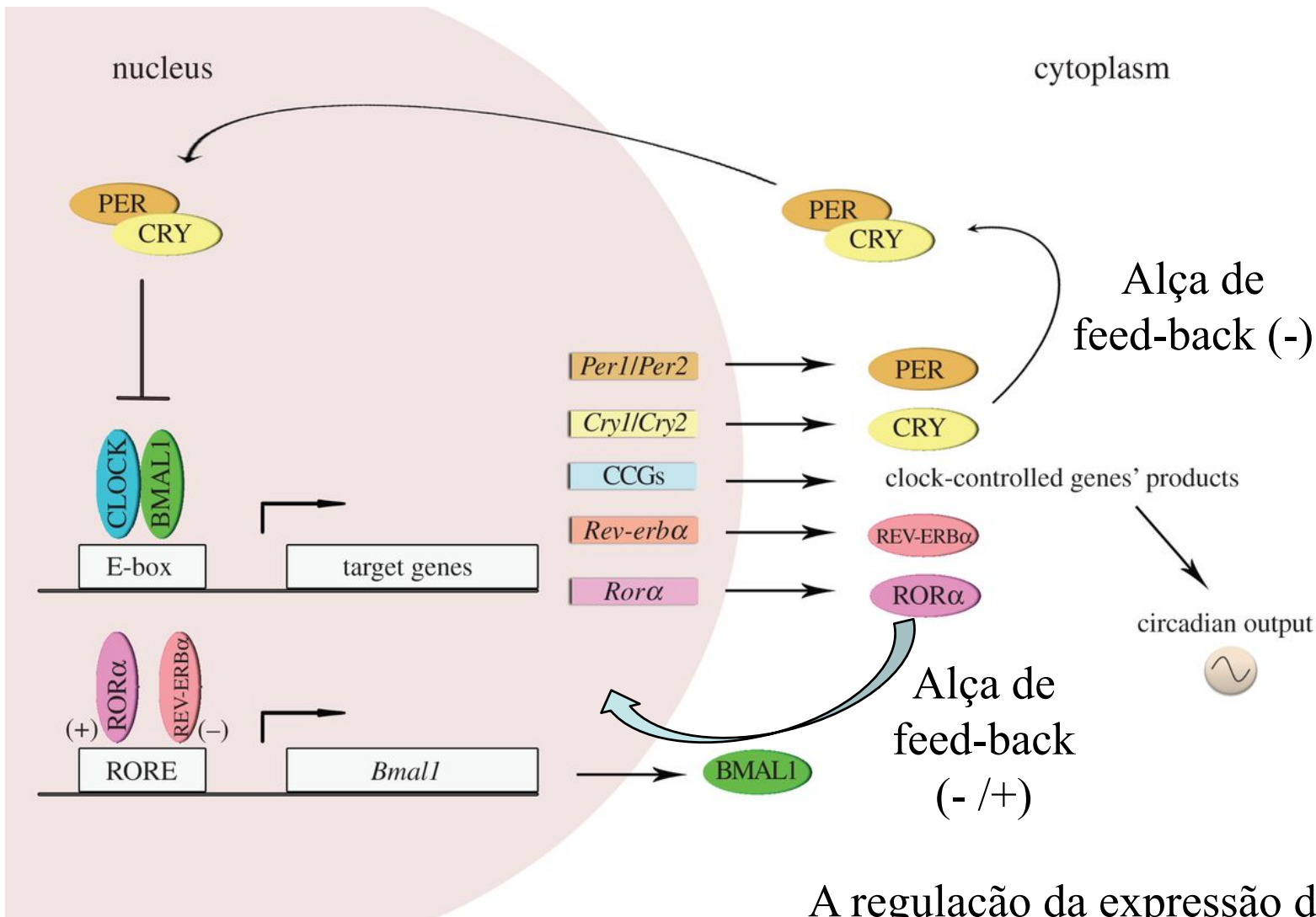
# Mecanismo molecular circadiano em mamíferos



A fosforilação da CREB desencadeia a ativação do heterodímero CLOCK-BMAL1, ligado ao sítio regulatório E-box; desencadeia a **transcrição dos genes circadianos, Genes *Period* (*Per1* e *Per2*) e *Cryptochrome* (*Cry1-2*), *Reverba*, *Rora* e CCGs.** (oscilação em 24h)

CCGs = clock controlled genes  
CREB = cAMP response element-binding protein

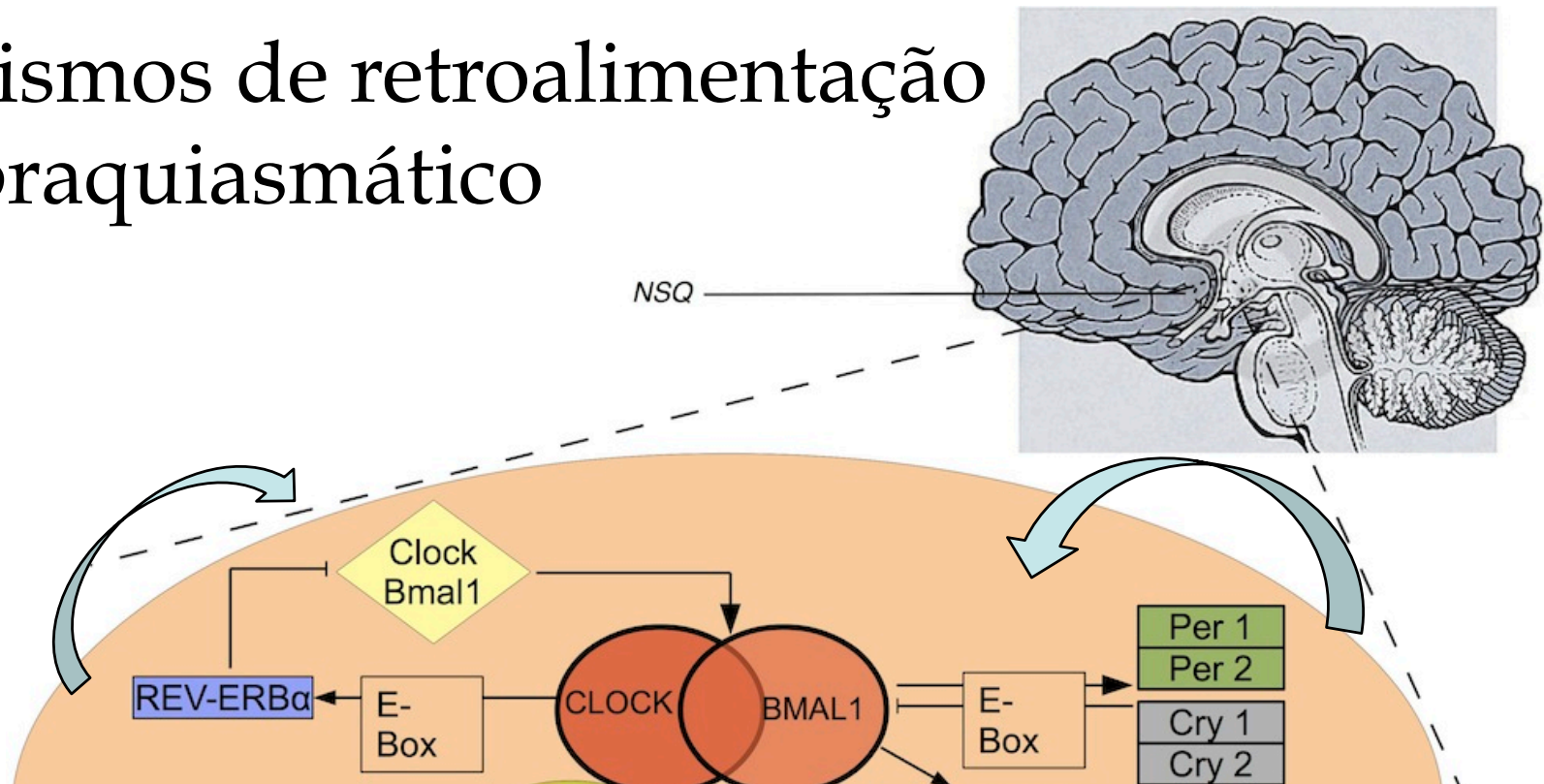
# Mecanismo molecular circadiano em mamíferos



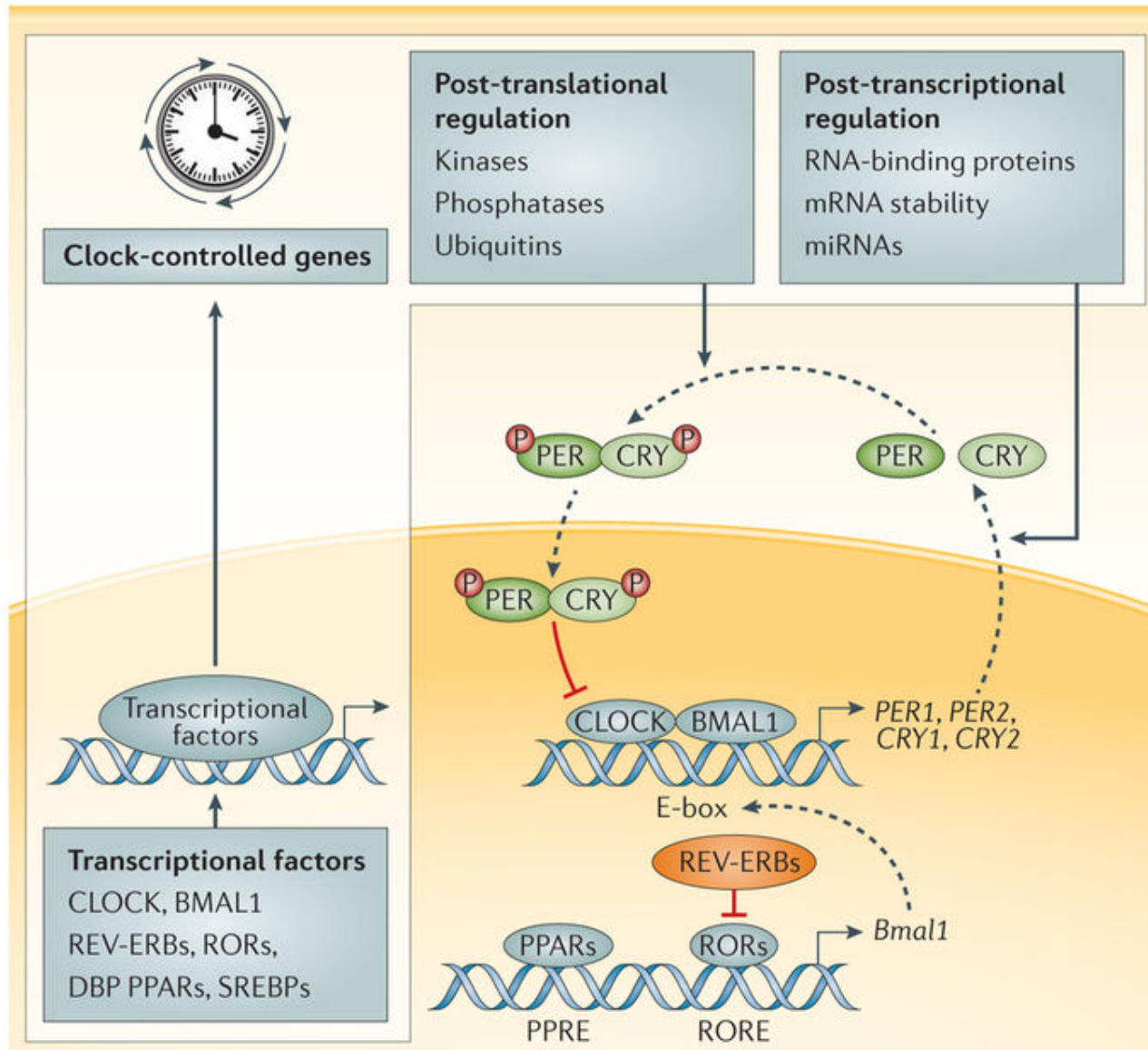
A regulação da expressão dos CCGs confere ritmicidade a uma variedade de processos moleculares e fisiológicos do organismo. A transcrição dos genes circadianos, (*Per1 e 2*, *Cry1 e 2*, *Reverba*, *Rora*) conferem os mecanismos de retroalimentação negativa e positiva.



# Mecanismos de retroalimentação no Supraquiasmático

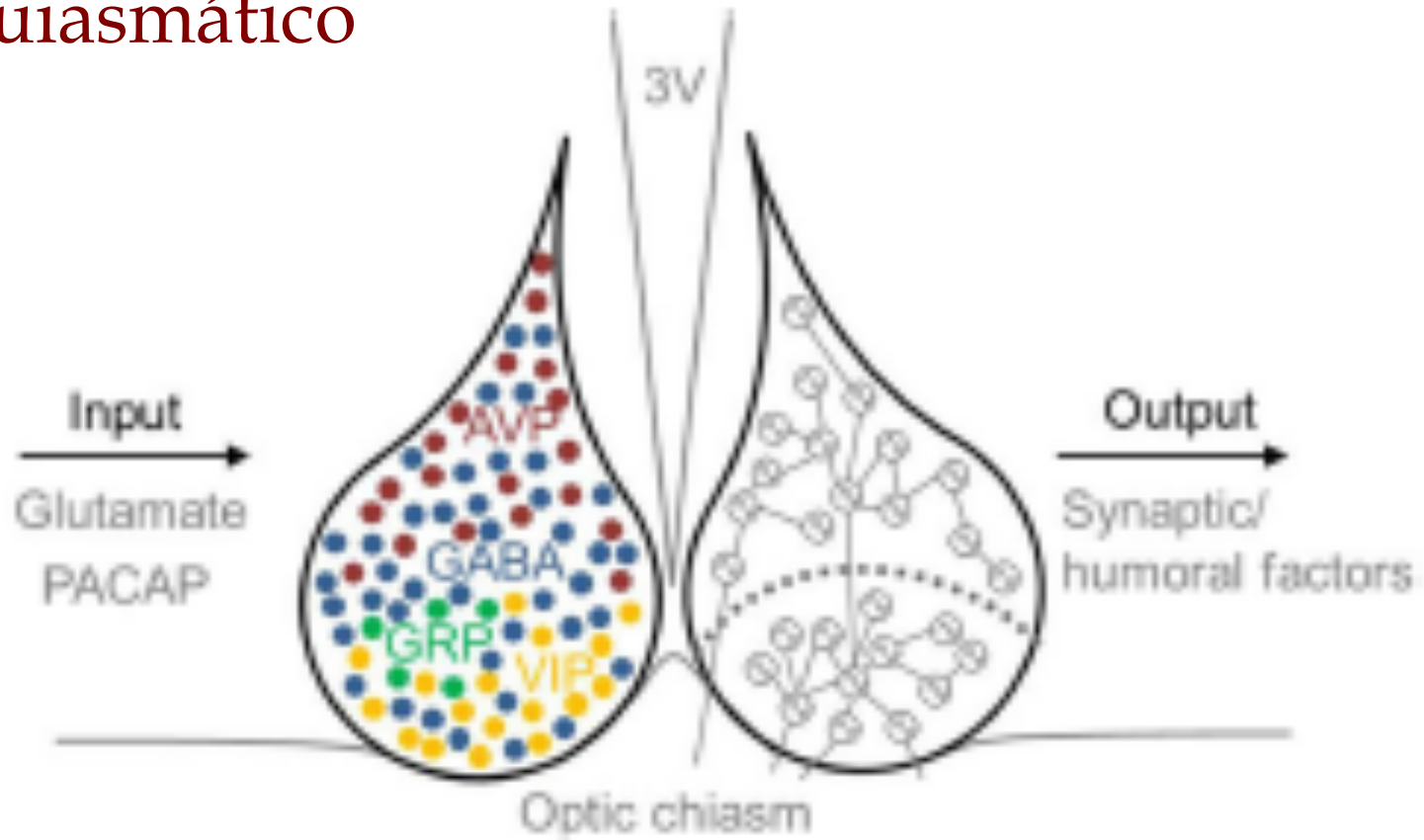


Retroalimentação positiva e negativa de *Reverba*, *Rora* sobre BMAL1 controla a expressão dos genes CCGs, per (period), cry (cryptochrome) e CCGs. A retroalimentação negativa PER e CRY reprimem o complexo CLOCK-BMAL1. Em geral, o ciclo circadiano tem início nas primeiras horas da manhã com a ativação da transcrição de per e cry por CLOCK/BMAL1. A **periodicidade do relógio circadiano** resulta da combinação entre retroalimentação transcripcional positiva e negativa destes genes.



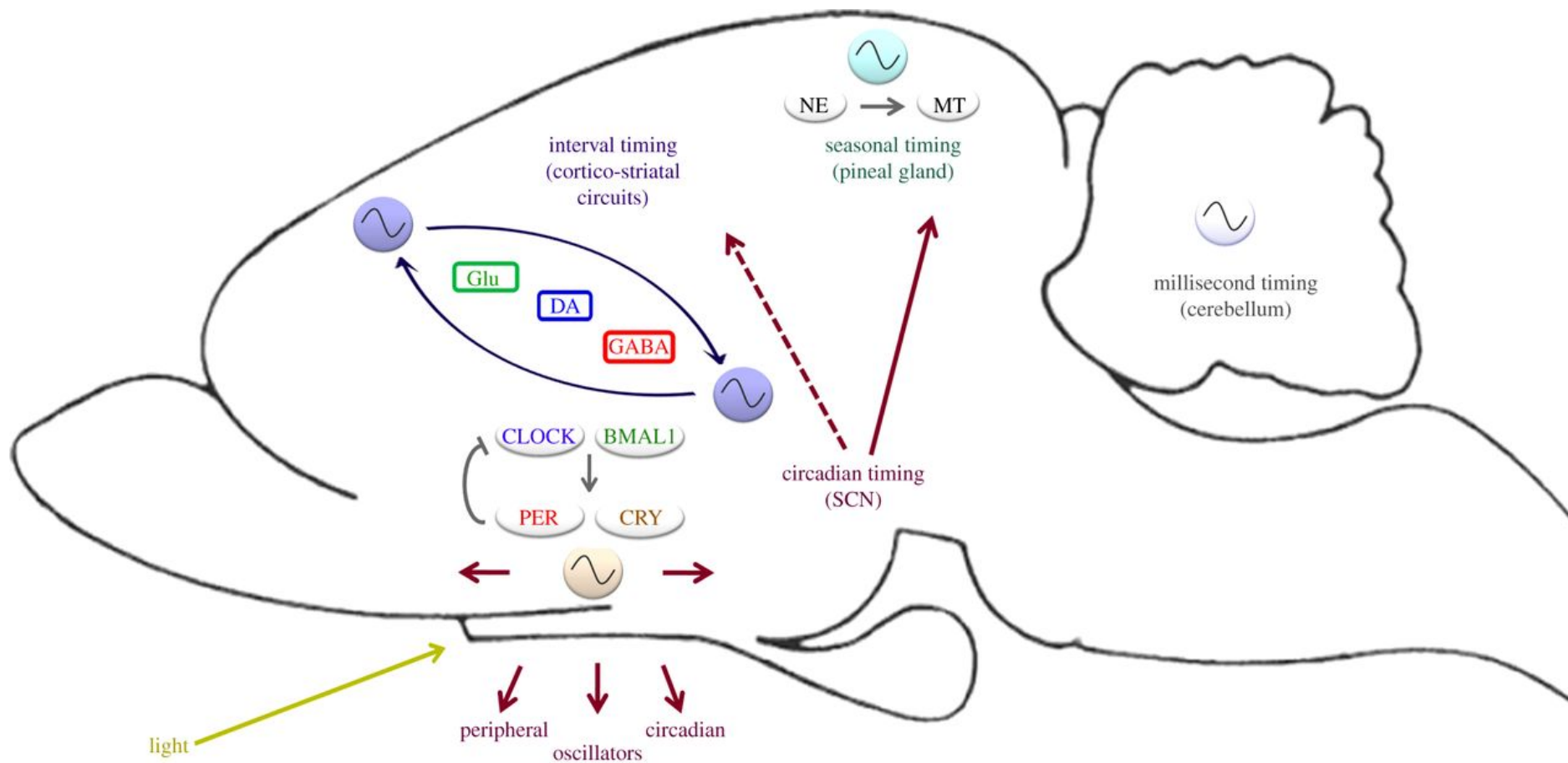
*A periodicidade do relógio circadiano resulta da combinação entre retroalimentação positiva e negativa destes genes. (pós-transcricional e pós-translacional)*

# Sincronização das células no Núcleo Supraquiasmático



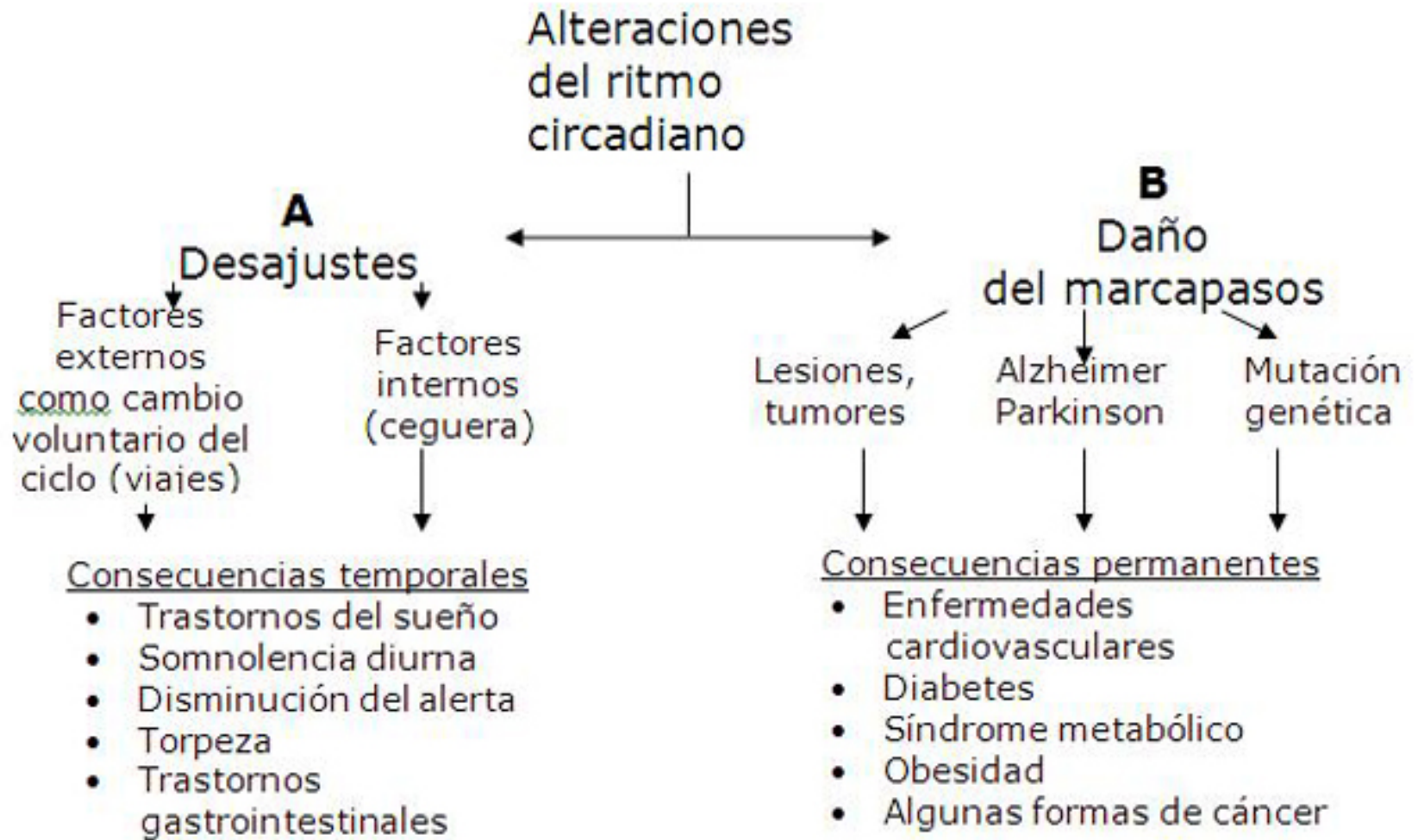
GABA (blue)  
VIP- (yellow)  
AVP- (red)  
GRP- (green) expressing neurons (gastrin releasing peptide).

Frontiers in Neurology | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)  
June 2015 | Volume 6 | Article 128



Estudos em roedores mostram que perturbações na sinalização da melanopsina podem influenciar muitas doenças em humanos incluindo desordens do sono, depressão, enxaqueca por aversão à luz e luz exacerbada.





A ruptura do relógio está associada com cânceres humanos, doenças metabólicas e envelhecimento.

*Maior compreensão sobre o relógio biológico permitirão novas abordagens terapêuticas para o tratamento de doenças.*

